

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

PŘÍRODOVĚDECKÁ FAKULTA

Studijní program: Chemie

Studijní obor: Organická chemie



Nové modifikované 7-deazapurinové báze a nukleosidy

New modified

7-deazapurine bases and nucleosides

Matouš Krömer

DIPLOMOVÁ PRÁCE

Školitel: prof. Ing. Michal Hocek, DSc.

Praha, 2015

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval samostatně, a že jsem uvedl všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze, dne 27.8.2015

podpis

Poděkování

Omlouvám se předem všem, které nezmíním, a kteří se zasloužili o to, že tato práce mohla vzniknout, protože by tato strana nepostačovala.

Na prvním místě jsou to jistě mí rodiče, díky kterým zde jsem. Podporovali mě vždy v tom, co jsem považoval za správné a i díky nim se věnuji věcem, které jsou mi prací i zábavou. Jedno z prvních míst určitě patří také mému školiteli Prof. Michalu Hockovi, který mi poskytl možnost pracovat v zajímavé oblasti chemie. Děkuji mu za četné konzultace a rady, které přispěly k podobě této práce. Za četné rozhovory děkuji také Dr. Pavle Perlíkové. Oběma potom za velkou trpělivost a shovívavost zejména v posledních dnech hektického sepisování práce. Za příjemný kolektiv naší laboratoře patří dík Nazarii Sabatovi a Martinu Klečkovi. Dr. Evě Slabé děkuji za velmi rychlé naměření HRMS spekter části látek a Dr. Lence Slavětínské Poštové za naměření části NMR spekter mých produktů.

V neposlední řadě nemohu zapomenout na své kamarády, přátele a spolužáky z Přírodovědecké i 2. lékařské fakulty. Díky jim za jejich vytrvalou podporu.

Konečně bych chtěl poděkovat Prof. Janu Trkovi a Doc. Ondřeji Hrušákovi z 2. lékařské fakulty za cenný rozhovor, ve kterém jsem pochopil, že mé počínání má smysl.

Rozličnými cestami a způsoby jsem došel ke své pravdě, nestoupal jsem jen po jednom žebříku... A jenom nerad jsem se stále ptal na cestu, to se protivilo mému vkusu! Raději jsem se ptával samotných cest, raději jsem je zkoušel. Všechna má chůze byla zkoušením a tázáním – a vpravdě, odpovídat se člověk musí učit na takové otázky!... „Toto – to je tedy má cesta – a kde je ta vaše?“ tak jsem odpovídal těm, kdo se mě tázali na „cestu“.

Friedrich Nietzsche, Tak pravil Zarathustra

Věnováno Kamilu Wichterlovi

Abstrakt

Byly navrženy tři cesty pro syntézu 5'-deoxy a 5'-deoxy-5'-fluormodifikovaných nukleosidů odvozených od známých cytostatických látek. Dvě cesty byly úspěšně završeny přípravou cílových látek. Poslední cesta nebyla úspěšná kvůli problémům s ochráněním klíčového intermediátu.

Klíčová slova

deazapuriny, nukleobáze, nukleosidy, C-H aktivace, cross-coupling

Abstract

The three ways of synthesis of 5'-deoxy and 5'-deoxy-5'-fluoromodified nucleosides derived from known cytostatic compounds was designed. Two routes were successfully developed and target substances were prepared. Third one was unsuccessful due to difficulties with deprotection of the key intermediate.

Keywords

deazapurines, nucleobases, nucleosides, C-H activations, cross-couplings

Seznam zkratek

ADK	adenosin kináza
BSA	N,O-bis(trimethylsilyl)acetamid
dCK	deoxycytidin kináza
DMF	dimethylformamid
DMSO	dimethylsulfoxid
ESI	ionizace elektrosprejem
HCV	virus hepatitidy C
HRMS	hmotnostní spektrum ve vysokém rozlišení
IC ₅₀	poloviční maximální inhibiční koncentrace
MTB	<i>Mycobacterium</i>
RS	reakční směs
Tf	triflát, trifluormethansulfonát
THF	tetrahydrofuran
TMS	trimethylsilyl
TPPTS	trifenylfosfan-3,3',3''-trisulfonát

Obsah

Seznam zkratk.....	7
1. Úvod	9
1.1 Biologický význam modifikovaných purinových nukleosidů	10
1.1.1 Přírodní deriváty purinových nukleosidů	10
1.1.2 Syntetická analoga a deriváty purinových nukleosidů	12
1.2 Metody přípravy nukleosidových analog	17
1.2.1 Výstavba báze na C-1 uhlíku cukru.....	18
1.2.2 Glykosylace	18
1.2.3 Modifikace báze i cukru jako součásti nukleosidu.....	21
2. Cíle práce.....	23
3. Výsledky a diskuze.....	24
3.1 Příprava výchozích látek.....	24
3.2 Příprava 5'-deoxy-5'-fluorderivátů.....	25
3.3 Příprava 5'-deoxyderivátu	28
3.4 Cross-couplingové reakce.....	29
4. Závěr.....	32
5. Experimentální část	33
5.1 Obecné poznámky.....	33
5.2 Syntéza klíčových intermediátů.....	33
5.3 Cross-couplingové reakce.....	40
6. Literatura	48

1. Úvod

Význam nukleosid trifosfátů pro stavbu nukleových kyselin^{1,2} byl znám ještě před objevem její helikální struktury v roce 1953 Watsonem, Crickem, Franklinovou a Wilkinsem³. Jejich výzkum ale poté významně zintenzivnil a jsou předmětem neustávajícího zájmu dodnes. Biologický význam nukleosidů a nukleotidů se ale zdaleka neomezuje na procesy spojené s DNA a RNA⁴. Účastní se například nervového přenosu⁵, intermediárního energetického metabolismu (ATP, GTP, NAD(P)H, FADH, UDP, SAM) nebo signálních kaskád (cAMP, cGMP). Někdy pouze malá změna struktury má za následek účast ve zcela rozdílných metabolických drahách. To lze ilustrovat na příkladu fyziologického rozlišení funkce dinukleotidů NADH a NADPH, kde jen změna fosforylace 2'-OH skupiny adenosinové části slouží jako „značka“, a kdy NADH se účastní převážně katabolismu, kdežto NADPH anabolismu.

Mnohoznačná role nukleosidů a nukleotidů představuje příležitost ale zároveň výzvu pro chemii. Přípravou analog či derivátů uvedených látek lze provést inhibici, facilitaci či modifikaci průběhu některého řízeného děje, z druhé strany je ale nutné zajistit, aby látka nezasáhla do jiného procesu, což by vedlo (většinou) k nežádoucím účinkům. Přes tyto nesnáze, desetiletí trvající výzkum na tomto poli přinesl množství významných výsledků, počínaje léky k léčbě rozšířených infekčních virových chorob, nádorů⁶, autoimunitních onemocnění, dny (arthritis urica), přes značené a vhodně modifikované nukleotidy umožňující studium struktury a biologických procesů týkajících se nukleových kyselin a konče nanotechnologickými aplikacemi.⁷

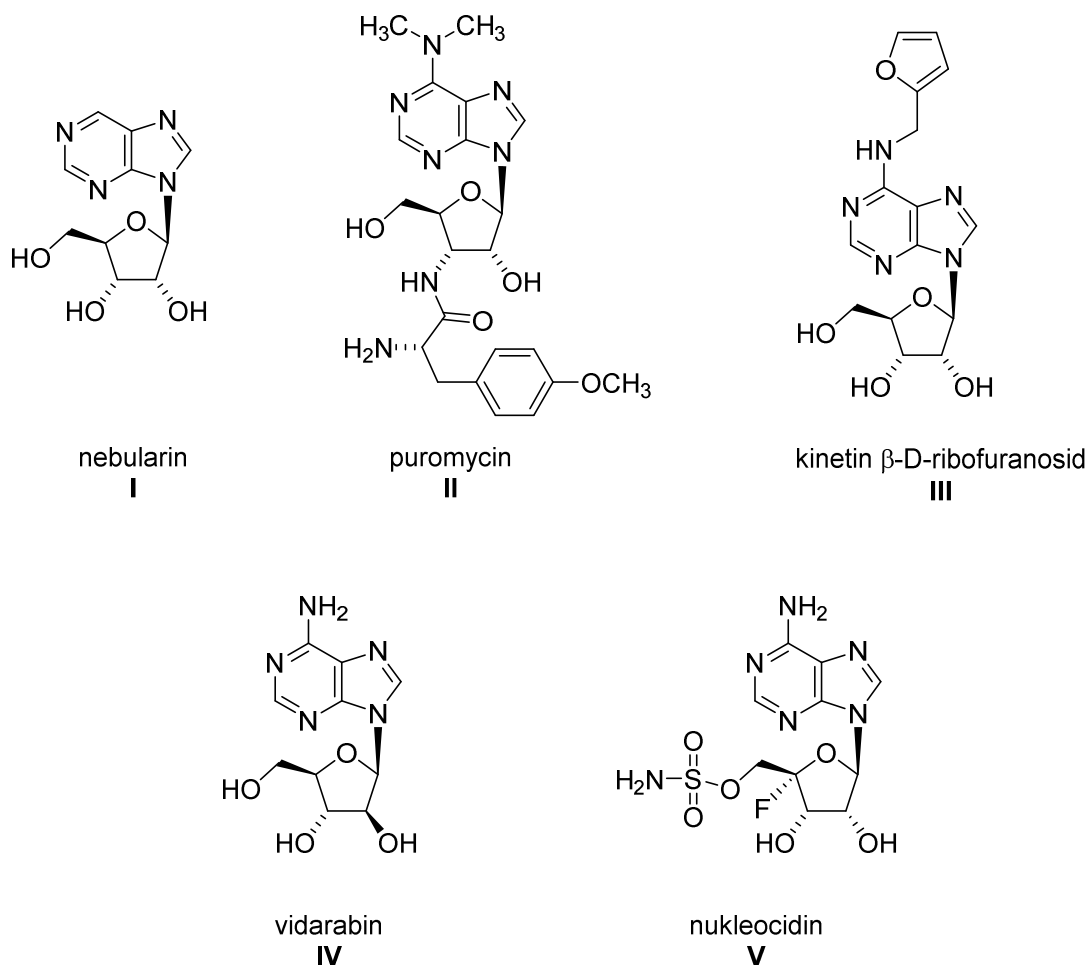
Záměrem této práce patří přispět alespoň malým dílem k již rozpracované tématice antineoplastických a antituberkulotických nukleosidů řešené v naší skupině.

1.1 Biologický význam modifikovaných purinových nukleosidů

1.1.1 Přírodní deriváty purinových nukleosidů

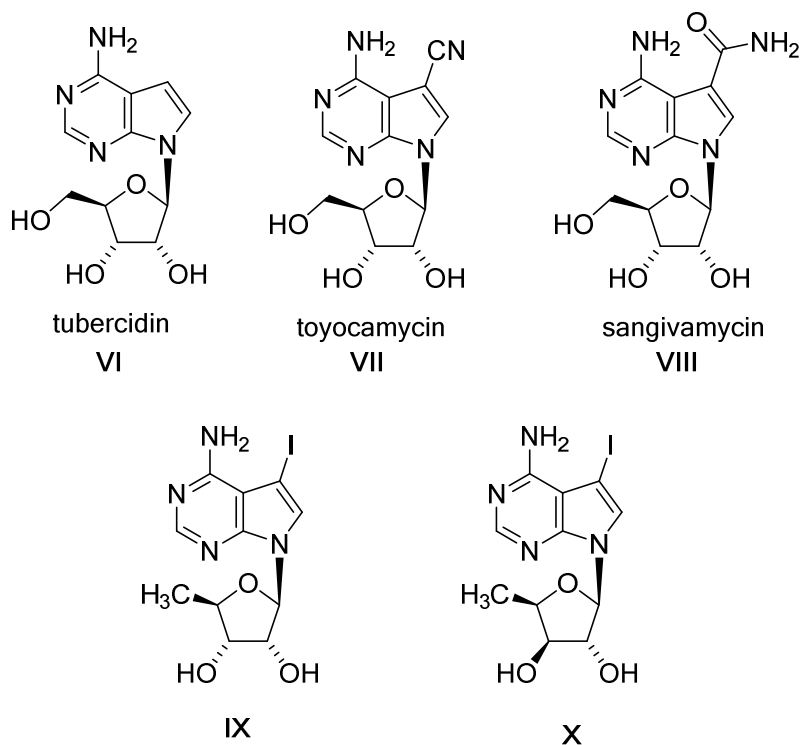
Mezi purinové^a nukleosidy odvozené od adenosinu nebo guanosinu, ať už modifikované na cukerné části, substituentech heterocyklu nebo na heterocyklickém systému samotném patří sekundární metabolity mnoha organismů^{8,9}. Nejjednodušším případem je nebularin (**I**), β -D-ribonukleosid odvozený od purinu, izolovaný z jedovaté houby *Agaricus nebularis*¹⁰. Má antibakteriální účinky a je silně cytotoxický (na rozdíl od samotného purinu), díky své inhibici adenosin deaminasy.^{11,12} Zcela jiný mechanismus účinku má puromycin (**II**) produkovaný aktinomycetou *Streptomyces alboniger*. Strukturální je podobný aminokyselinovému konci tRNA, což má za následek inhibici inkorporace aminokyselin do proteinu a terminaci translace¹³. Kinetin (resp. jeho β -D-ribofuranosid, **III**) ze skupiny cytokininů byly původně izolovány z DNA jako artefakt autoklávování¹⁴, později z kokosových ořechů¹⁵. *In vitro* studií byl zjištěn cytostatický vliv kinetin ribosidu (**III**) na leukemické buňky, bez negativního efektu vzhledem k hematopoetickým kmenovým buňkám.¹⁶ Rovněž v případě solidních nádorů (karcinomy prostaty, mléčné žlázy a melanomu) byl prokázán cytotoxický efekt, zatímco kontrolní nenádorové buňky byly výrazně méně dotčeny¹⁷. Další cytokininy (*cis*-zeatin, 6-(karbamoylthreonyl)purin- β -D-ribosid, topolinové ribosidy a další) byly systematicky biologicky testovány a byl prokázán jejich cytotoxický efekt na řadě buněčných linií různé histopatologie.¹⁸ Původně syntetický¹⁹, avšak posléze izolovaný ze *Streptomyces antibioticus*²⁰ je vidarabin (AraA, 9-(β -D-arabinofuranosyl)adenin, **IV**), který byl schválen jako první systémové antivirotikum. Nukleocidin (**V**)²¹ je nejstarším známým nukleosidovým antibiotikem. Jeho struktura obsahuje fluor a sulfamoylovou skupinu. Ta zřejmě mimikuje fosfát AMP.

^a systematický název dle IUPAC je imidazo[4,5-*d*]pyrimidin¹⁰³, nicméně, dle běžné praxe v literatuře je v této práci (vyjma experimentální části) používán triviální název “purin” a z něj odvozené názvy pro příbuzné heterocykly.



Obrázek 1 Přírodní deriváty purinových nukleosidů

Nejznámějším a nejvíce prostudovaným 7-deazapurinovým nukleosidem je tubercidin (7-deazaadenosin, **VI**), produkovaný *Streptomyces tubercidicus*²². Je inhibitorem adenosin fosforylázy, neboť glykosidická vazba je pevnější než u adenosinu. Vykazuje cytotoxický efekt,^{23,24} je inhibitorem glykolýzy v prvoku *Trypanosoma brucei*²⁵. Jeho příbuznými, rovněž biologicky aktivními deriváty jsou antimykotický toyocamycin²⁶ (7-kyano-7-deazaadenosin, **VII**) a sangivamycin (7-karbamoyl-7-deazaadenosin, **VIII**), inhibitor protein kinázy C²⁷.



Obrázek 2 Tubercidin a jeho přírodní deriváty

Za pozornost stojí také některé 5'-modifikované-5'-deoxynukleosidy izolované z mořských organismů²⁸ odvozené od tubercidinu. Jeho 5'-deoxyderivát (**IX**) je silné myorelaxancium, po jeho podání myším došlo k hypotermii (inhibicí třesové termogeneze). Jeho epimer (**X**) byl testován na cytostatickou aktivitu a inhiboval dělení vajíček ježovek.

1.1.2 Syntetická analoga a deriváty purinových nukleosidů

1.1.2.1 Cytostatické a antivirotické nukleosidy

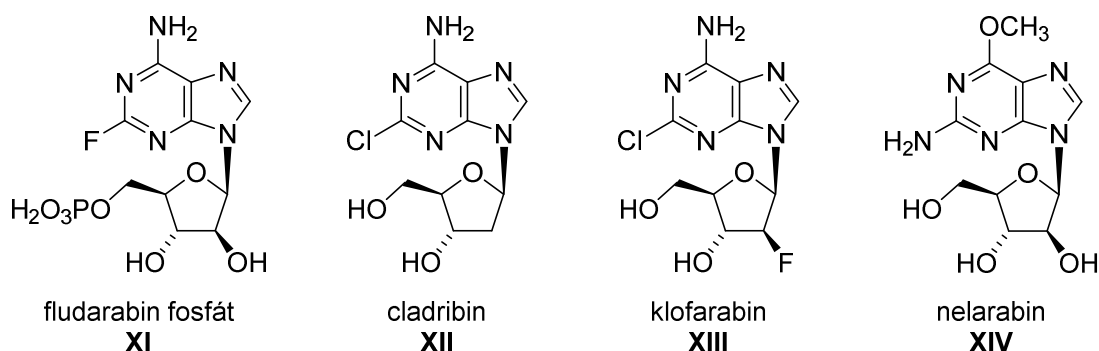
Přírodní látky většinou nejsou vzhledem k významným vedlejším účinkům, jako je toxicita, nevhodný farmakokinetický profil či vysoká strukturní komplexita, klinicky užívány jako léčiva, slouží ale jako zdroj inspirace pro design syntetických látek^{29–32}.

Významnou zde patřící skupinou jsou nukleosidová antineoplastika³³. Užívají se (s výjimkou gemcitabinu³⁴) k léčbě hematologických malignit. Jejich společnou charakteristikou je, že působí jako antimetabolity. Inkorporují se do nukleových kyselin, působí terminaci syntézy DNA a/nebo inhibují enzymy purinového metabolismu. Zřejmě také interferují s reparací DNA, čímž se dá vysvětlit jejich cytotoxický efekt na nedělící se buňky.

Dvě příbuzná schválená antineoplastická syntetická léčiva strukturně odvozená od vidarabinu (**IV**), jak jejich název napovídá jsou fludarabin fosfát (**XI**) a novější cladribin (**XII**). Fludarabin fosfát (**XI**)³⁵ je používán v léčbě chronických lymfatických leukémií z B-řady. Ve

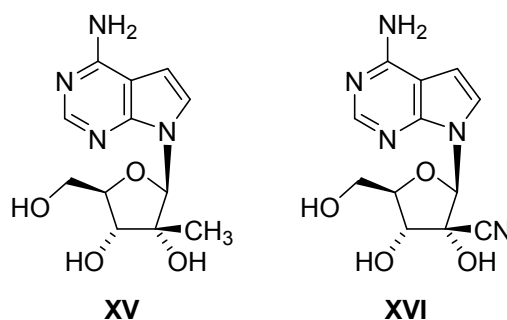
vyšších dávkách nutných pro léčbu akutních leukémií se již výrazně projevují vedlejší účinky, způsobené jeho toxickým metabolitem 2-fluor-ATP³⁶, proto se musí použít kombinace s jiným cytostatikem. Díky omezené rozpustnosti je administrován jako 5'-fosfát, nicméně v krvi je 5'-nukleotidasou defosforylován a po vstupu do buňky opět dCK fosforylován. Účinný je pak ve formě trifosfátu³⁷. Naopak klofarabin (**XIII**), zástupce druhé generace nukleosidových analog³⁸, byl schválen FDA v roce 2004 pro léčbu relabující akutní lymfoblastické leukémie, nejčastějšího dětského maligního onemocnění³⁹. Má lepší farmakokinetické i farmakodynamické vlastnosti než fludarabin fosfát. Je rychleji fosforylován dCK než samotný cytosin, jeho účinnou formou je opět trifosfát. Nepodléhá hydrolýze, inhibuje DNA polymerázu, ribonukleotid reduktázu a působí apoptózu aktivací vnitřní dráhy (uvolnění cytochromu c z mitochondrií)⁴⁰.

Poměrně novým je také nelarabin (**XIV**), lépe rozpustné proléčivo 9-(β-D-arabinofuranosyl)guaninu, na jehož trifosfát je metabolizován přednostně v buňkách T-řady⁴¹. Je tedy schválen pro léčbu leukémií a lymfomů z této řady odvozené, které jsou nicméně poměrně vzácné⁴².



Obrázek 3 Cytostatické purinové nukleosidy

Také syntetické deriváty tubercidinu jsou dlouhodobě zkoumány⁴³ pro svou antivirální a antineoplastickou aktivitu (Obrázek 4). 2'-C-methyl derivát tubercidinu (**XV**) je 20 násobně silnější inhibitor RNA-dependentní RNA polymerázy HCV, než korespondující derivát adenosinu⁴⁴. U 2'-C-kyano derivátu (**XVI**) byla popsána inhibice viru horečky dengue⁴⁵.

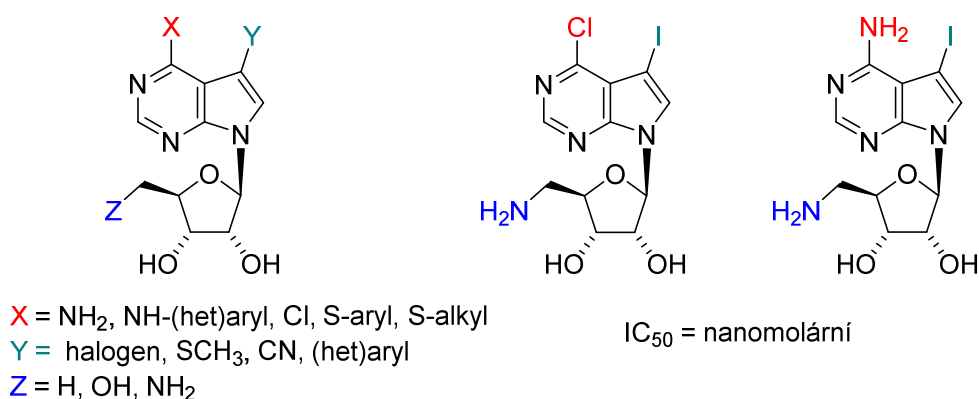


Obrázek 4 Virostatické 2'-C-deriváty tubercidinu

1.1.2.2 Inhibitory adenosin kinázy

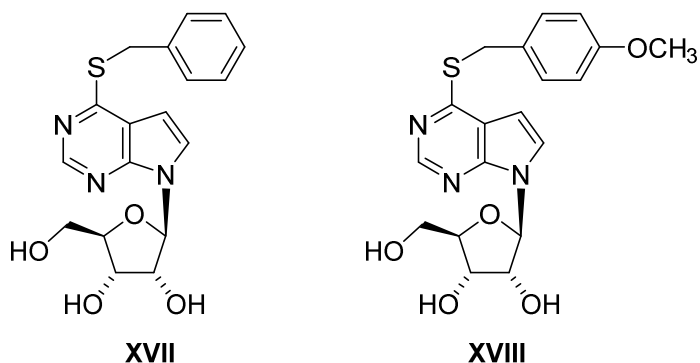
7-deazapurinové nukleosidy se také uplatňují jako inhibitory enzymu adenosin kinázy. Ta je zodpovědná za fosforylaci adenosinu a má účast mimo jiné v patogenezi diabetu, epilepsie a nádorových onemocnění^{46–48}. Adenosin kináza je rovněž klíčovým enzymem tzv. záchranné či šetřící dráhy purinových nukleosidů. Ty se kromě toho také syntetizují *de novo*, ovšem na rozdíl od člověka některé organismy, jako někteří parazité (*Toxoplasma gondii*, *Trypanosoma brucei*, *Leishmania donovani*), používají pouze záchrannou cestu. Inhibici ADK lze tedy využít k designu antiparazitárních látek⁴⁹.

Proto bylo syntetizováno množství 7-deazapurinových nukleosidů, které ADK inhibují^{50–54}. Jejich společnými znaky jsou – substituce v poloze 5'-ribosy a heterocyklické a aromatické substituenty v polohách 6,7, nejčastěji obsahující síru (Obrázek 5). Byla u nich zjištěna silná inhibiční aktivita lidské adenosin kinázy až v nanomolárních koncentracích.



Obrázek 5 Inhibitory lidské adenosin kinázy

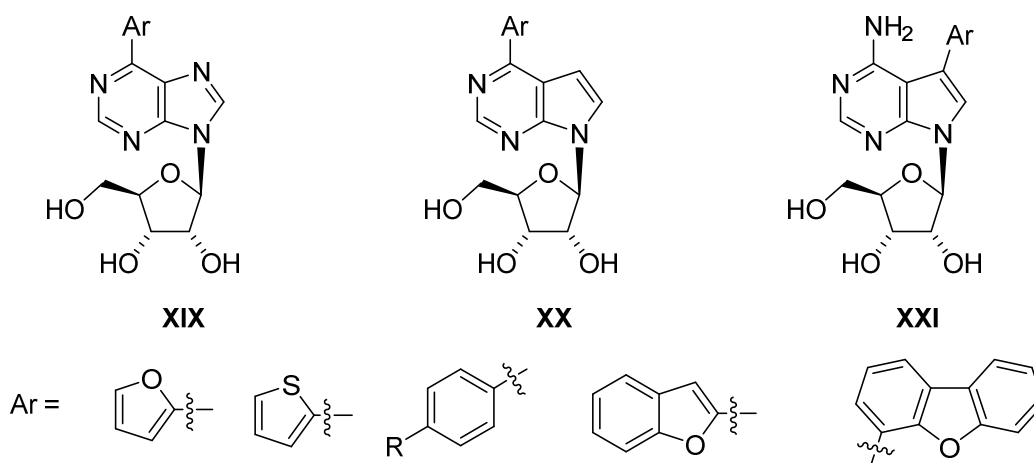
Bohužel nevýhodou těchto látek je, že jsou toxické, tedy terapeuticky nevhodné. Také byly studovány inhibitory parazitární ADK z *Toxoplasma gondii* (Obrázek 6).^{52,55} U těch byla zjištěna nízká mikromolární inhibiční koncentrace bez cytotoxického efektu na lidské buňky.



Obrázek 6 Inhibitory adenosin kinázy *Toxoplasma gondii*

1.1.2.3 Syntetické nukleosidy z naší skupiny

V naší skupině bylo dosud připraveno několik sérií purinových ribonukleosidů (**XIX**) substituovaných v poloze C-6 aromatickým (hetero)cyklem u nichž byly zjištěny nízké mikromolární IC₅₀ pro HCV^{56,57}, ale zároveň cytotoxické vlastnosti. Tato zjištění vedla ke snaze získat látky, které budou mít maximální antivirální a současně minimální cytotoxickou aktivitu, nebo na druhé straně maximalizovanou cytostatickou aktivitu. Za tím účelem byla připravena řada derivátů odvozených z (**XIX**). 2-deoxy a 5-deoxy deriváty nevykazovaly žádný biologický účinek⁵⁸. Ani látky (**XIX**) substituované na nukleobázi v poloze 2-⁵⁹ a v poloze 8-⁶⁰ nevykazovaly biologickou aktivitu.

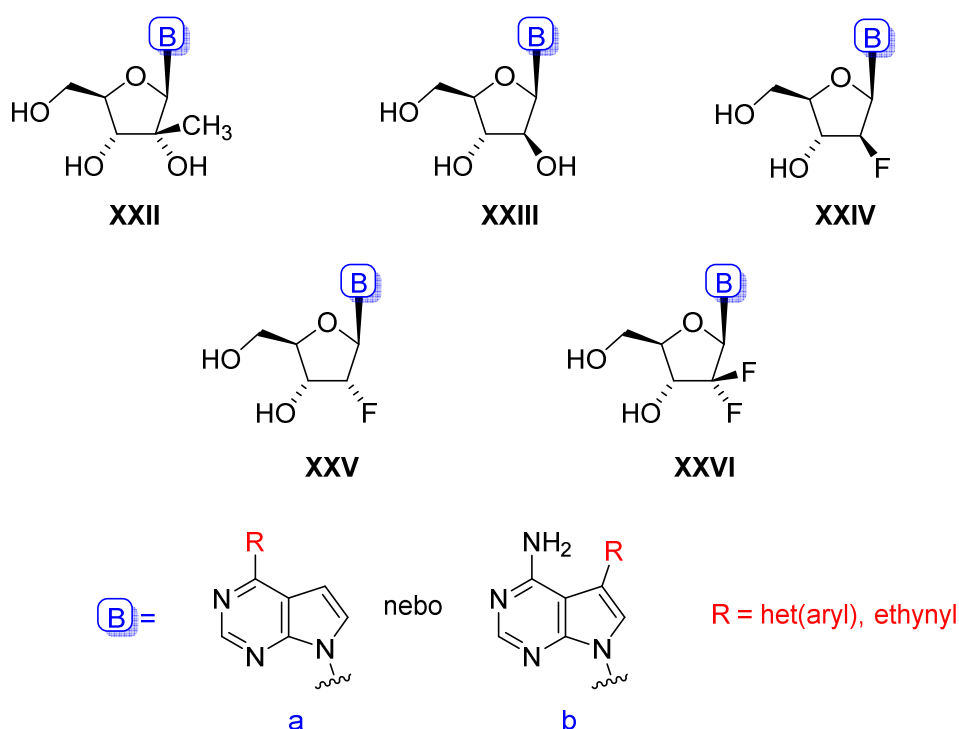


Obrázek 7 Syntetické nukleosidy připravené naší skupinou

Naopak značnou cytostatickou aktivitu (lepší nebo srovnatelnou s klofarabinem) vykazovaly 6-hetaryl-7-deazapurinové ribonukleosidy, zvláště 6-(furan-2-yl) a 6-(thiofen-2-yl) substituované.⁶¹ Později byla připravena série derivátů tubercidinu se stejnými heterocykly v poloze 7. Také ty vykazovaly cytostatickou aktivitu při nanomolárních koncentracích⁶². Naopak substituované šestičlenné aryly včetně fenylu vykazovaly jen velmi nízkou nebo

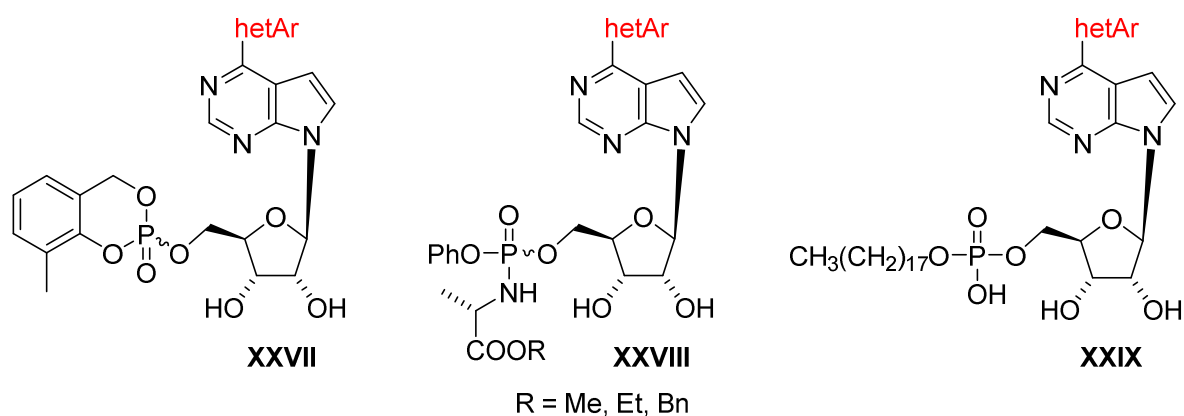
žádnou biologickou aktivitu. Mechanismus jejich účinku látek **XX** a **XXI** není zcela objasněn, je zřejmé, že interferují se syntézou RNA⁶¹, nicméně v další práci byla *in vitro* prokázána pouze nízká míra inhibice T7 RNA polymerázy. Fluorescenční spektroskopií *in vitro* a také ³H-značeným 7-(thien-2-yl)tubercidinem *in vivo* v buněčné kultuře byla prokázána jeho inkorporace do RNA⁶³.

Ve snaze o nalezení derivátů s antivirální aktivitou byly připraveny obdobné látky modifikované na cukerné části. Zatímco 6-(het)aryl-7-deazapurinové deriváty **XXIIa-XXVIa** byly zcela neaktivní^{64,65}, látky odvozené od tubercidinu **XXIIb-XXVIb** biologickou aktivitu vykazovaly, i když nižší než mateřské látky **XX** a **XXI**^{66,67}.



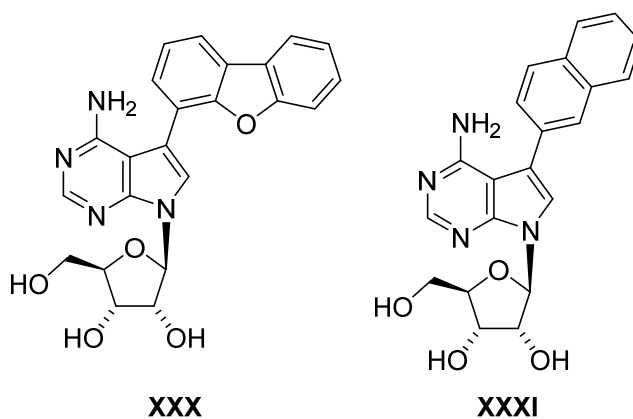
Obrázek 8 Cytostatické nukleosidy z naší skupiny modifikované na cukerné části

Jelikož bylo zjištěno, že látky **XX** po aplikaci dosahují poměrně nízkých intracelulárních koncentrací, byly navrženy některé modifikace 5'-OH skupiny za účelem přípravy prolečiv⁶³. Tak byly připraveny fosforamidátové pronukleotidy (ProTidy, **XXVIII**)⁶⁸, cyklosalicylátové pronukleotidy (**XXVII**)⁶⁹ a oktadecylfosfáty (**XXIX**)⁷⁰. Tyto látky nevykazovaly žádnou nebo vesměs sníženou aktivitu oproti mateřským nukleosidům, tento jev byl patrně způsoben aktivním efluxem z buňky.



Obrázek 9 Proléčiva odvozená od látek XX

Pozoruhodným zjištěním ale bylo, že některé objemně substituované nukleosidy **XX** byly inhibitory mykobakteriální adenosin kinázy⁷⁰. V další práci potom některé obdobně objemně substituované deriváty tubercidinu (**XXX**, **XXXI**) vykazovaly nejen inhibici MTB ADK, ale také růst mykobakterií, přičemž nedocházelo k inhibici lidské ADK, ani nebyl zjištěn významný cytotoxický efekt. Terapeutický index těchto látek je tedy velmi příznivý. Mechanismus účinku spočívá ve vazbě účinné látky do místa pro ATP u MTB ADK, kdežto u lidské ADK se váže přednostně do místa pro adenosin. To vysvětluje skutečnost, že žádná ze studovaných látek nebyla fosforylována MTB ADK, zatímco některé byly fosforylovány lidskou ADK⁷¹.



Obrázek 10 Potenciální antituberkulotika

1.2 Metody přípravy nukleosidových analog

Pro přípravu přírodních i modifikovaných nukleosidů lze zvolit v zásadě tři přístupy. Biomimetický postup – výstavbu báze na cukru. Na vzniklý nukleosid lze poté posléze cross-couplingovou reakcí zavádět nejrůznější substituenty.

1.2.1 Výstavba báze na C-1 uhlíku cukru

Tato syntetická cesta byla používána především v dřívějších dobách pro syntézu imidazolových nukleosidů,⁷² dnes je pro svou pracnost ve většině případů nahrazena jinými přístupy. Dosud se ale využívá v syntéze některých C-nukleosidů⁷³, jako tomu bylo v případě dideoxysowdomycinu (Schéma 1), který byl tímto způsobem připraven z komerčně dostupného D-glukosaminu⁷⁴.

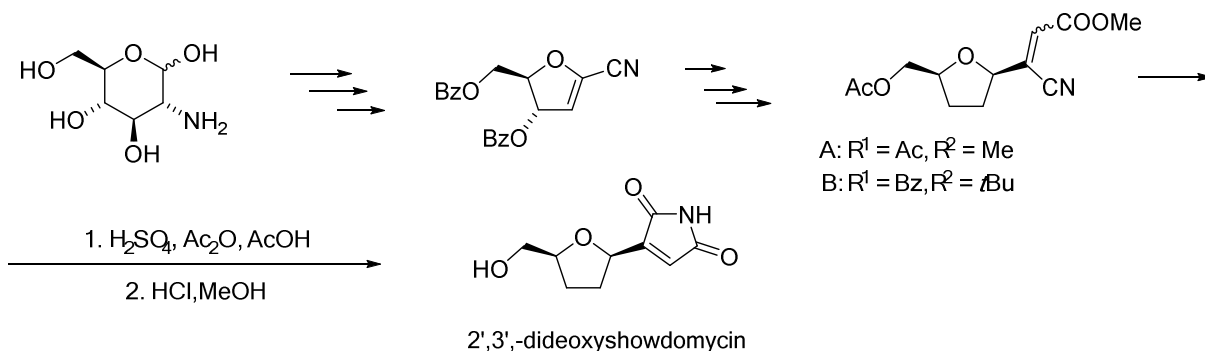


Schéma 1 Syntéza dideoxysowdomycinu

1.2.2 Glykosylace

1.2.2.1 Glykosylace s využitím těžkých kovů

Glykosylace nukleobáze s cukrem je v dnešní době nejpoužívanější reakcí pro syntézu nukleosidů. Původní metoda používala rtuťnatých sloučenin nukleobází⁷⁵. Ty reagovaly s halogenosou chráněnou acetylovými skupinami (chránění také mimo jiné umožňuje rozpuštění v organických rozpouštědlech). Vznikal téměř výhradně β -anomer díky vzniku intermediárního acyloxoniového iontu. Proto při použití 2'-deoxysacharidu vzniká směs anomerů. Tato metoda byla opuštěna vzhledem k vysoké toxicitě organortuťnatých sloučenin, což mimo jiné komplikovalo hodnocení biologické aktivity připravených látek.

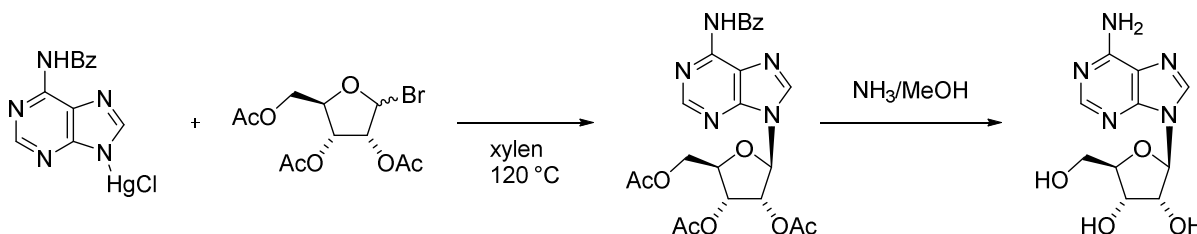


Schéma 2 Využití rtuťnatých solí pro glykosylaci

1.2.2.2 Hilbert-Johnsonova metoda a její modifikace

Původní metoda podle Hilberta a Johnsona spočívala v glykosylaci aktivovaných 2-alkoxy pyrimidinů, které jsou dostatečně nukleofilní samy o sobě⁷⁶. Po alkylaci acylovanou halogenosou (jako v předchozím případě), vzniká kvartérní amoniová sůl, která posléze eliminuje alkyl v poloze 2 a vzniká zde ketoskupina. Tato metoda byla ale omezena pouze na pyrimidiny a poskytovala směs obou anomerů. Zásadní posun znamenalo zavedení silylovaných nukleobází⁷⁷. Jejich výhoda spočívá v poměrně snadné dostupnosti, vysoké nukleofilicitě a velmi dobré rozpustnosti. Silylace se provádí reakcí s hexamethyldisilazanem a trimethylsilyl choridem. Následnou glykosylaci lze provést za katalýzy Lewisovými kyselinami např. SnCl_4 , dnes jsou nejvyužívanější katalyzátory založené na silylových esterech organických kyselin jako je trimethylsilyl triflát. Tuto metodu nejvíce rozpracoval Vorbrüggen, po němž nese jméno. Jako glykosyldonor lze použít glykosylchlorid, které jsou ovšem nestabilní a v polárních rozpouštědlech a za zvýšené teploty anomerizují. Proto se dnes využívá spíše peracylovaných monosacharidů (Schéma 3), popřípadě methylglykosidů⁷⁸.

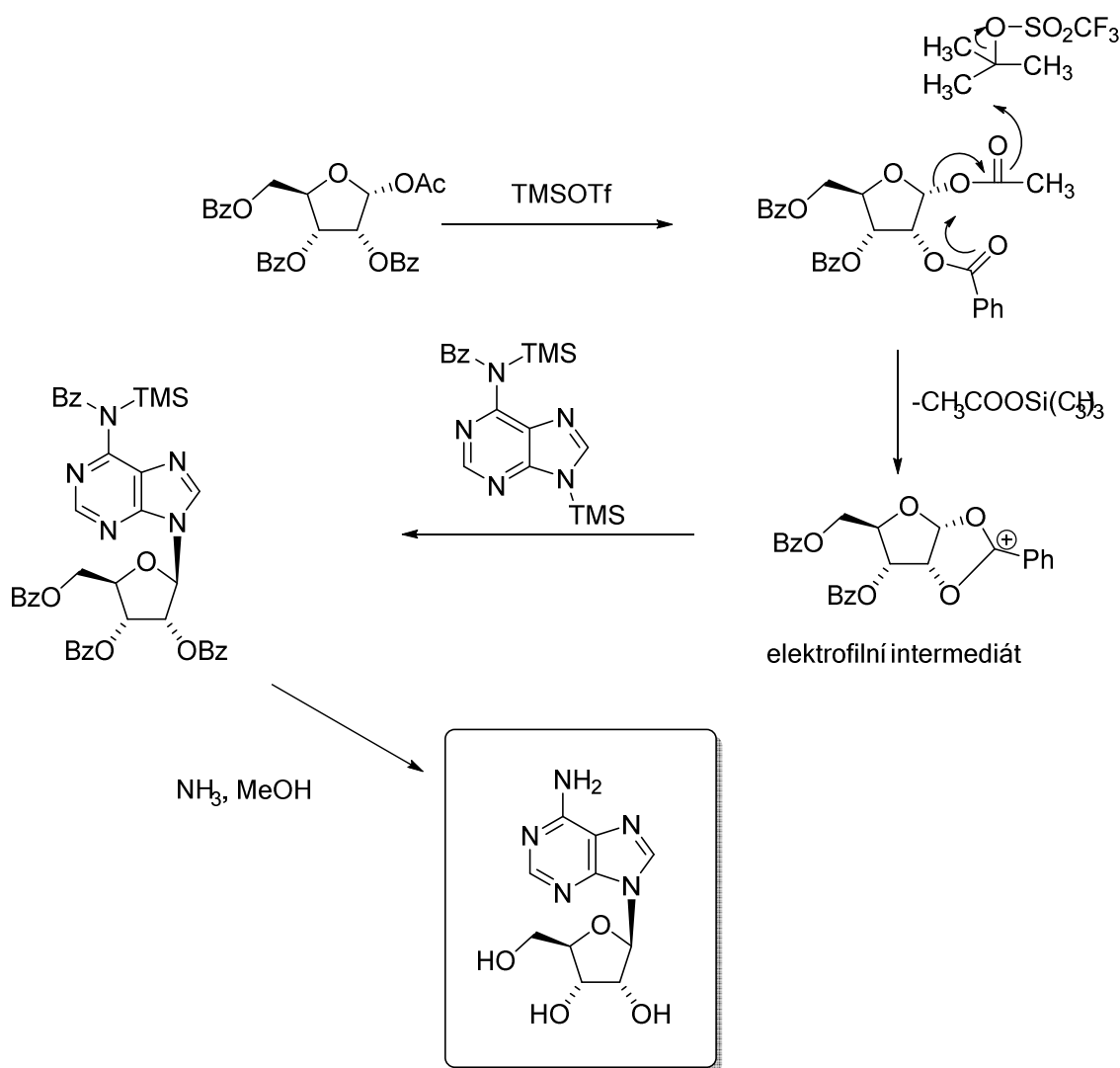


Schéma 3 Glykosylace dle Vorbrüggena

1.2.2.3 Glykosylace anionty nukleobází

Anionty nukleobází jako silné nukleofily v kombinaci s chlorcukrem jsou využívány zejména pro syntézu 2'-deoxynukleosidů⁷⁹, neboť zde není možnost vytvoření acyloxoniového iontu a tím kontroly stereoselektivity vznikajícího anomeru⁸⁰. Reakce probíhá jako $\text{S}_{\text{N}}2$ substituce, přičemž anomerizace glykosylchloridu je pomalejší než nukleofilní atak aniontu nukleobáze. Reakci lze provést na 1) rozhraní kapalina-kapalina, kdy se použije hydroxid rozpuštěný ve vodě, katalyzátor fázového přenosu a organická fáze s ostatními reagenty, 2) v acetonitrilu ve směsi s 15 % vody a katalyzátorem fázového přenosu (nejčastěji TDA-1, tris-[2-(2-methoxyethoxy)ethyl]amin), kdy je hydroxid suspendován anebo 3) v jedné fázi za použití acetonitrilu a hydridu sodného. Reakce je značně univerzální a lze ji použít i pro syntézu 7-deazapurinových nukleosidů (Schéma 4). Problematická je ovšem stabilita a dostupnost

glykosylchloridu a také použití silně bazického prostředí, což může být omezující v případě použití látek obsahujících citlivé skupiny.

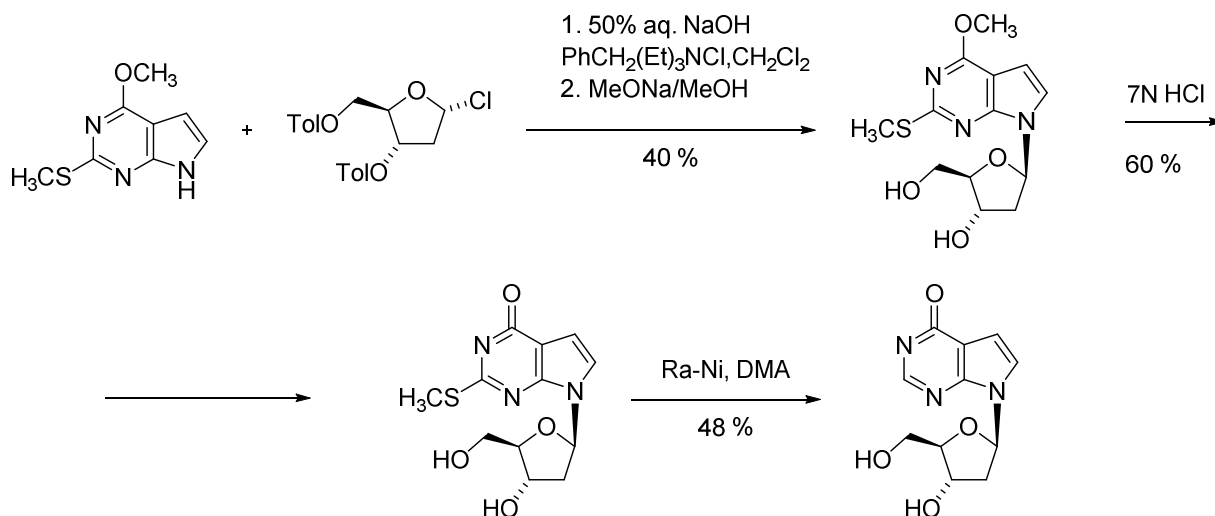


Schéma 4 Glykosylace aniontem nukleobáze

1.2.2.4 Transglykosylace

Posledním možným přístupem je transglykosylace⁸¹ nukleobáze. Využívá se v syntéze špatně dostupných nukleosidů modifikovaných na cukru. Tak byla použita v případě syntézy 3'-azido-2',3'-dideoxypurinů, které jsou mnohem hůře dostupné než korespondující pyrimidiny, neboť u těch lze při zavádění azidoskupiny do polohy 3' deoxyribosy využít participace kyslíku pyrimidinu.⁸² Produktem reakce byla směs β a α anomerů (Schéma 5).

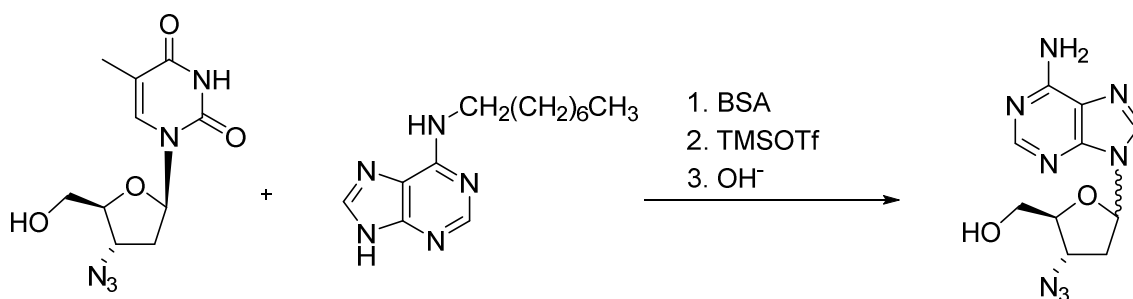


Schéma 5 Transglykosylace

1.2.3 Modifikace báze i cukru jako součásti nukleosidu

Nejčastější a nejprůchoďejší metodou modifikace celého nukleosidu je použití cross-couplingových reakcí. Původní přístup k substituci používal ať již Suzukiho nebo Stilleho reakce chráněných (benzoylovaných, acetylovaných či acetonidových) nukleosidů v bezvodém prostředí, nejčastěji v toluenu⁸³. Tak byly připravovány i první 6-hetarylpurinové

ribonukleosidy^{57,84}. Nevýhodou tohoto přístupu je nutnost každou vzniklou látku ochránit, čímž se značně navýší počet nutných kroků. Proto byly vyvinuty metody cross-couplingových reakcí ve vodném prostředí⁸⁵.

Prvním publikovaným případem reakce ve vodném prostředí byla Suzukiho reakce 5-jod-2'-deoxyuridinu s pyren-1-yl boronovou kyselinou (Schéma 6). Autoři použili jako katalyzátor $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, který je ovšem velmi špatně ve vodě rozpustný, bylo nutno použít tedy 10 mol. %. Výtěžek reakce byl ovšem lepší, než při použití klasické cesty s následným ochráněním⁸⁶.

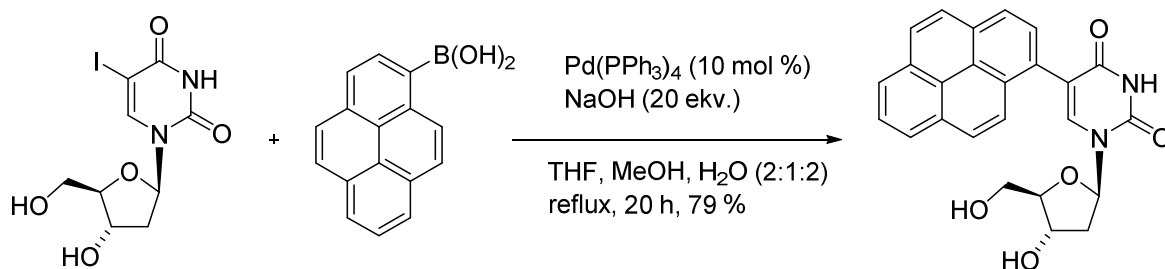


Schéma 6 První případ vodné cross-couplingové reakce s nukleosidem

Použití fosfinových ligandů rozpustných ve vodě vedlo k významnému vylepšení ekonomiky a snížení množství použitého drahého palladiového katalyzátoru. V průkopnické práci z roku 2003 se podařilo za mírných podmínek zavést do polohy 8 adenosinu arylové skupiny ve velkém výtěžku⁸⁷.

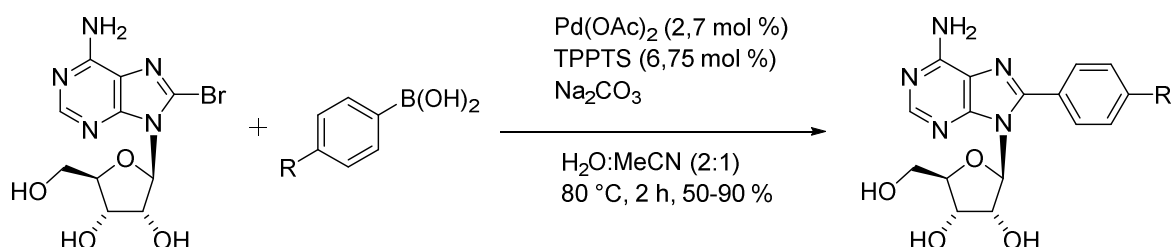


Schéma 7 Suzukiho reakce ve vodném prostředí

Volné nukleosidy lze použít i do jiných cross-couplingových reakcí, například Stilleho, kdy se použije jako rozpouštědlo dimethylformamid⁸⁸. Nicméně tyto varianty skýtají některé nevýhody, jako je vysoká toxicita organostannanů, které lze navíc jen obtížně odstranit z výsledného produktu. Kontaminace těmito látkami potom může zkreslovat výsledky biologického hodnocení.

2. Cíle práce

Za účelem dalšího objasnění mechanismu účinku látek **XVIII** a **XIX** a pro studium vztahu struktura-aktivita:

1. Vyvinout efektivní metodu přípravy 5'-deoxyderivátu 9-(β -D-ribofuranosyl)-6-chlor-7-deazapurinu
2. Vyvinout metodu přípravy 5'-fluor-5'-deoxyderivátu 7-jodtubercidinu a 9-(β -D-ribofuranosyl)-6-chlor-7-deazapurinu
3. S výše uvedenými látkami pomocí cross-couplingových reakcí zavést do poloh 7- resp. 6- vhodné arylové a hetarylové substituenty

3. Výsledky a diskuze

3.1 Příprava výchozích látek

Výchozí látkou pro celý syntetický projekt byl komerčně dostupný 6-chlor-7-deazapurin. Ten byl jodován v poloze 7 (Schéma 8) pomocí N-jodsukcinimidu podle publikované procedury⁸⁹. Látka **1** byla izolována extrakcí bez použití chromatografie za téměř kvantitativního výtěžku.

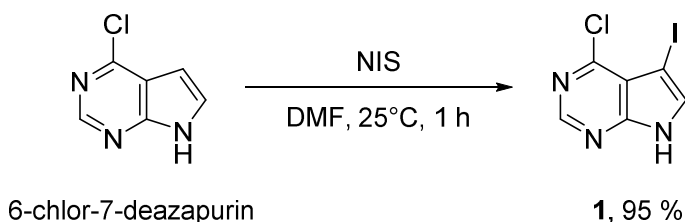


Schéma 8 Příprava 6-chlor-7-jod-7-deazapurinu

Následovala Vorbrüggenova glykosylační reakce **1** s komerčně dostupnou 1-*O*-acetyl- 2,3,5-tri-*O*-benzoyl- β -D-ribofuranosou, podle procedury dle Seely⁹⁰. Jod v poloze 7- zde slouží jako elektronakceptorní skupina usnadňující první krok – silylaci a zároveň jako chránící skupina, neboť reakce může jinak probíhat také na C-7 nebo C-8 uhlíku^{91,92}. Jelikož silylované báze jsou velmi citlivé k vlhkosti, reakce byla provedena v „one pot“ proceduře s dobrým výtěžkem 51 %. Vzniklý benzoylovaný nukleosid **2** byl klíčovým intermediátem pro všechny tři syntetické cesty.

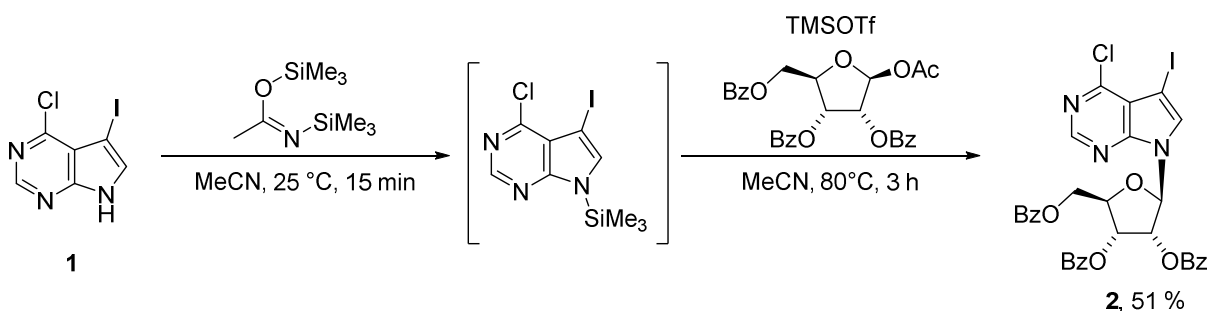


Schéma 9 Vorbrüggenova glykosylace

Za účelem přípravy 6-(het)arylderivátů byl jod v poloze C-7 látky **2** redukován Grignardovým činidlem⁹³ v kvantitativním výtěžku, bez nutnosti chromatografie. Produkt **3** byl posléze použit pro reakci ochrání benzoylových skupin. Při aplikaci běžně používané Zemplénovy metody dochází k substituci chloru v poloze C-6 methoxyskupinou⁹³. Byl tedy použit roztok amoniaku v methanolu za laboratorní teploty. Obdobně bylo postupováno při ochrání

látky **2**. Oba korespondující volné nukleosidy **4a** a **4b** byly získány v dobrém výtěžku (75 %, resp. 73 %).

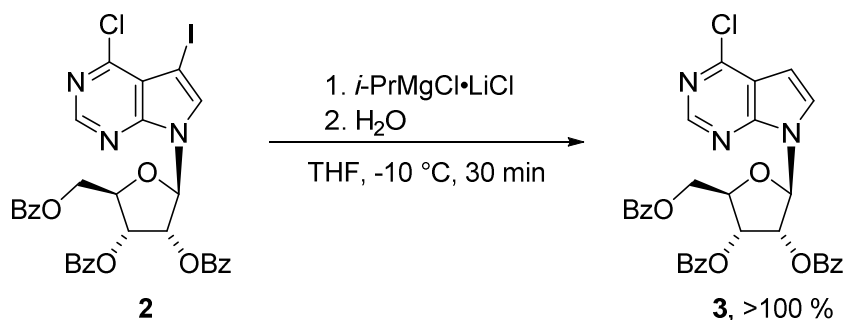


Schéma 10 Redukce pomocí komplexu Grignardova činidla

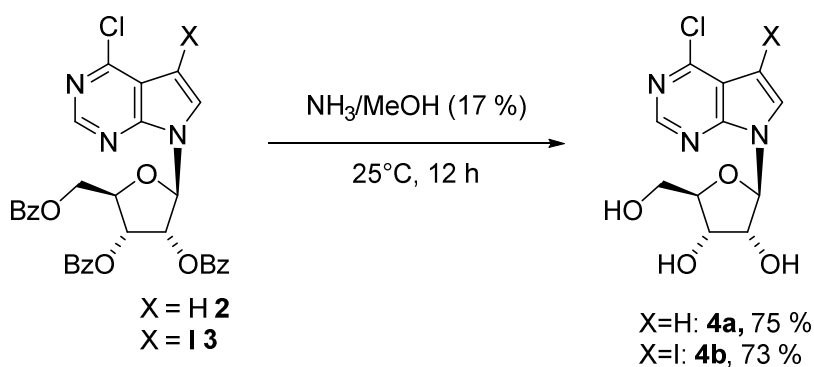


Schéma 11 Odchránění benzoylovaných nukleosidů

3.2 Příprava 5'-deoxy-5'-fluorderivátů

Jak již bylo uvedeno, pro přípravu nukleosidů modifikovaných na cukerné části, je možné použít glykosylaci nukleobáze již modifikovaným cukrem⁹⁴. Tento postup ale zvyšuje počet reakčních kroků, neboť pro každý derivát odděleně je nutné provádět následné transformace (odchránění sacharidu, modifikace báze). Cílem tedy bylo provést modifikaci cukru až po jeho couplingu s nukleobází. Pro modifikaci substituci C-5'-OH skupiny, byly tedy připraveny chráněné nukleosidy **5a** a **5b**.

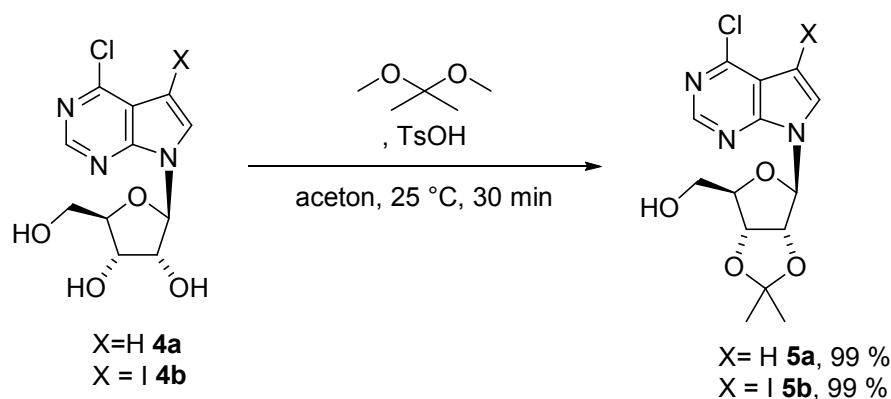


Schéma 12 Chránění vicinálního diolu 6-chlor-7-deazapurinového ribonukleosidu

Původním záměrem bylo připravit z něj tosylát, který se bude následně substituovat. Bohužel při tomto přístupu dochází k tvorbě cyklického nukleosidu⁹⁵. Tato vedlejší reakce se dá potlačit zanesením silné akceptorní skupiny⁹⁶, nicméně to by značně navýšilo počet kroků. Reakce byla provedena na molekule **5a**. Ze vzniku silně polárního cyklického nukleosidu vyplývalo, že chlor není dostatečně elektronegativní skupinou, výtěžek tosylace činil 69 %, tosylát byl ale za zvýšené teploty nestabilní a časem se i za pokojové teploty přeměňoval samovolně na cyklický nukleosid.

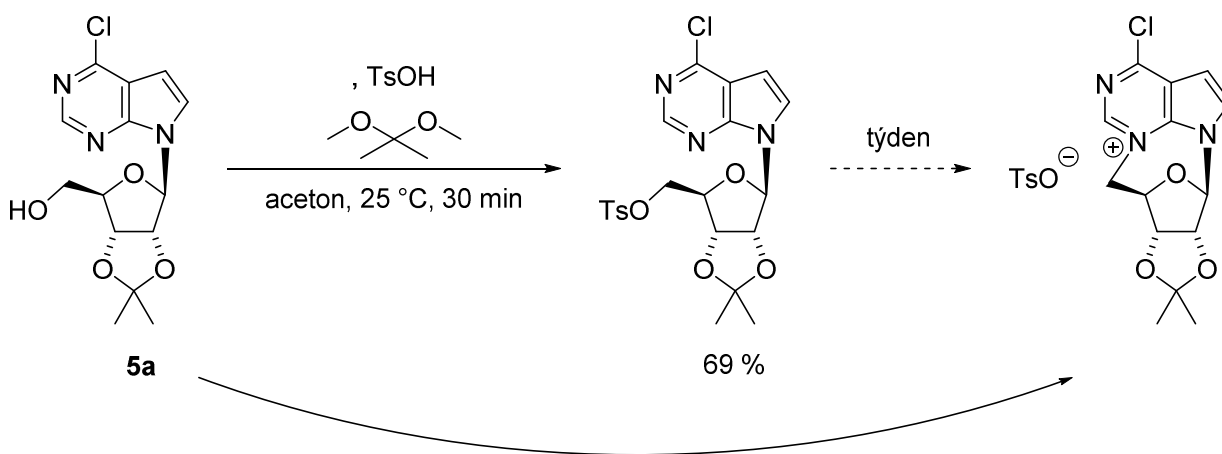


Schéma 13 Tosylace a vznik cyklického nukleosidu

Proto byl zvolen přístup „one pot“ reakce⁹⁷ inspirovaný syntézou 5'-deoxy-5'-fluoradenosinu. K substituci chloru v poloze C-6 fluorem látky **5a** docházelo pouze v minimálním množství (stopy signálu v ¹⁹F NMR). Celkový výtěžek látky **6a** byl vynikající (89 %), navíc byl ušetřen jeden reakční krok. Následným ochráněním **6a** 90% vodným roztokem trifluoroctové kyseliny byl získán finální produkt **7** použitý v cross-couplingových reakcích.

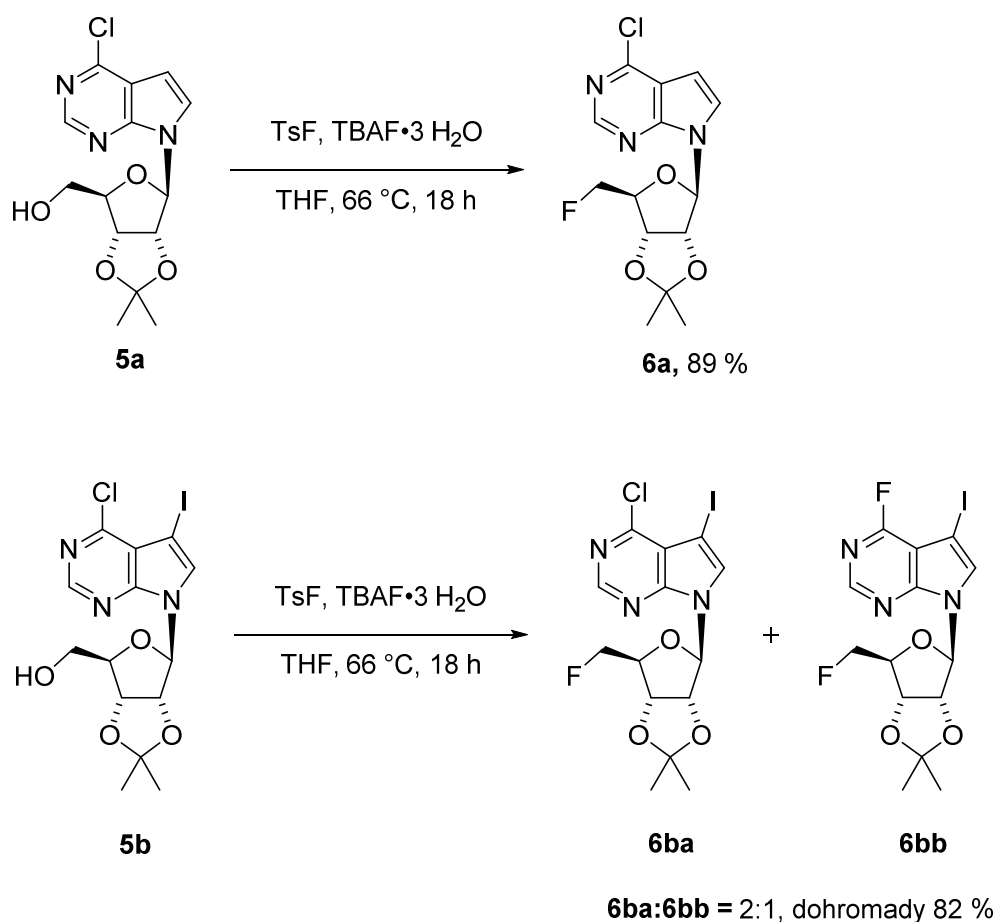


Schéma 14 "One pot" fluorace

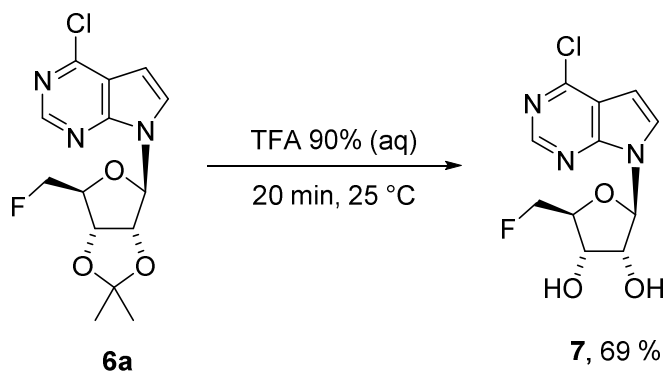


Schéma 15 Odchránění 6-chlor-5'-deoxyderivátu

V případě fluorace 6-chlor-7-jod-5'-deoxyderivátu **5b** naopak docházelo i k substituci chloru v poloze 6 a vznikala nedělitelná směs látek **6ba** a **6bb**. Nicméně následná aminace (Schéma 16) této směsi probíhala ve shodě s literaturou⁹⁷, tedy jak na chlorderivátu **6ba**, tak na fluorderivátu **6bb**. Následným odchráněním **8**, za podmínek shodných jako v případě látky **6a**, byl sice získán klíčový intermediát **9**, nicméně v nízkém výtěžku 21 %. Tento experiment byl několikrát opakován, ale se nepodařilo se najít vhodné podmínky pro odchránění

isopropylidenové skupiny. Toto zjištění bylo překvapením, vzhledem k tomu, že proces ochrání acetonydu na nukleosidech je široce využívanou procedurou. Pro další pokračování v tomto směru bude nutné prozkoumat řadu podmínek pro ochrání, popřípadě použít jiné chránicí skupiny. Cross-couplingové reakce s intermediátem **9** tedy nebyly prováděny.

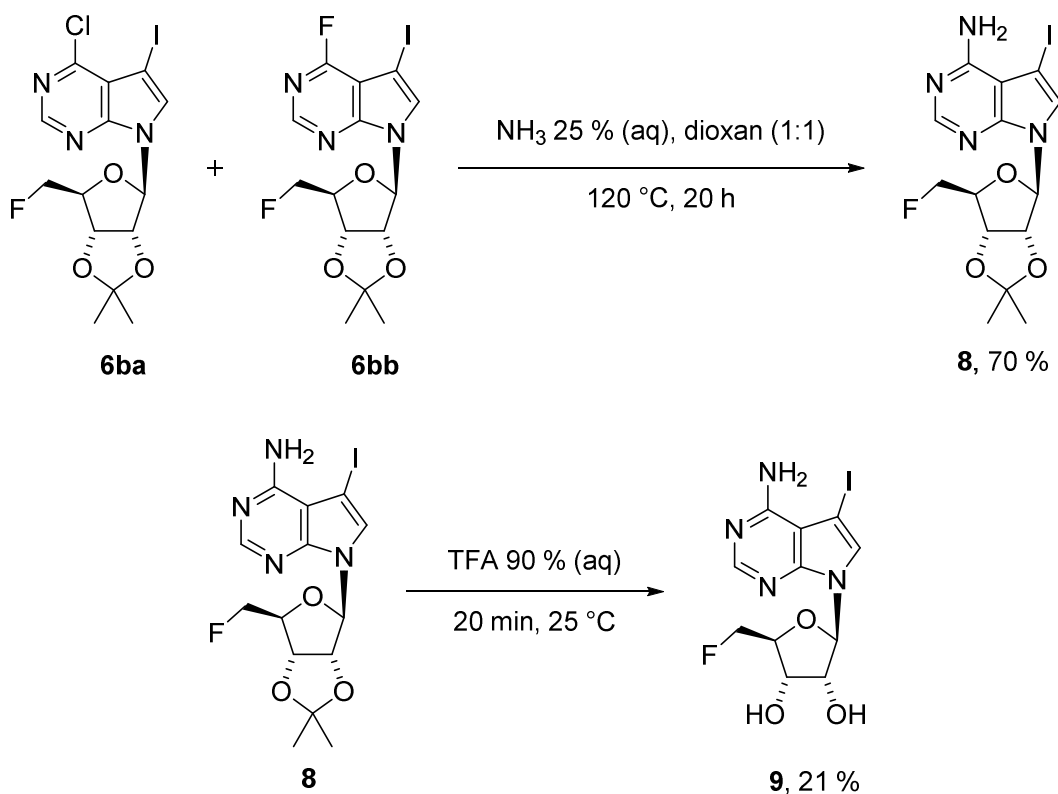


Schéma 16 Nukleofilní aminace 6-chlor-7-jod-5'-deoxyderivátu a ochrání

3.3 Příprava 5'-deoxyderivátu

Pro přípravu 5'-deoxyderivátu byl zvolen postup Appelovy halogenace, která probíhá selektivně na primárním hydroxylu (Schéma 17). Není tedy nutné použít ochrání. Problematickým momentem je však odstranění trifenyfosfinoxidu, který má velmi podobnou polaritu jako produkty této reakce⁹⁸. Produkt **10** byl nakonec izolován opakovanou chromatografií v dostatečné čistotě s obsahem 10 % trifenyfosfinoxidu (stanoveno podle NMR). Jelikož je vzniklý intermediát **11** poměrně polární bylo nutné následovnou redukci provést ve vodném prostředí, či dipolárním aprotickém rozpouštědle, zároveň použité činidlo nesmělo být příliš nukleofilní, aby nedocházelo k redukci chloru v poloze C-6. Jako obecná metoda byla vybrána radikálová redukce, neboť je známo, že ponechává halogen v poloze C-6 7-deazapurinu intaktní⁹⁹. Vzhledem k polaritě bylo zvoleno použití silanu s mezifázovým

katalyzátorem 2-merkptoethanolem ve vodném prostředí¹⁰⁰. Redukovaný produkt **11** byl izolován ve výtěžku 52 %.

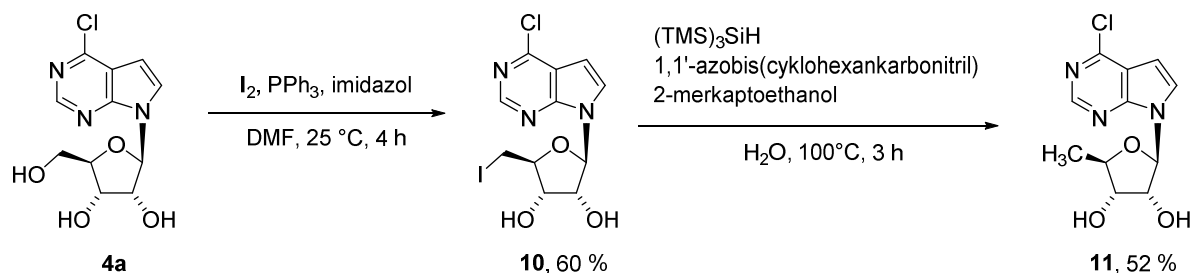


Schéma 17 Jodace a redukce 6-chlor-5'-deoxy-5'-jodderivátu

3.4 Cross-couplingové reakce

Pro přípravu 6-(het)aryl derivátů klíčových intermediátů **11** a **7** byla aplikována Suzukiho cross-couplingová reakce ve vodném prostředí na volných nukleosidech (Tabulka 1 a Tabulka 2)⁶¹. Byly použity fenylboronová kyselina, thien-2-yl, thien-3-yl, furan-2-yl, furan-3-yl boronové kyseliny. Jako ligand rozpustný ve vodě byl použit TPPTS. Po izolaci produktů chromatografií s reverzní fází byly tyto získány čisté a ve velmi dobrých výtěžcích, i přesto, že heterocyklické boronové kyseliny jsou poměrně náchylné k rozkladu protodeborylací¹⁰¹. Rovněž se potvrdil fakt, že reakce ve vodném prostředí probíhají s lepšími výtěžky než korespondující reakce v bezvodém prostředí⁶³.

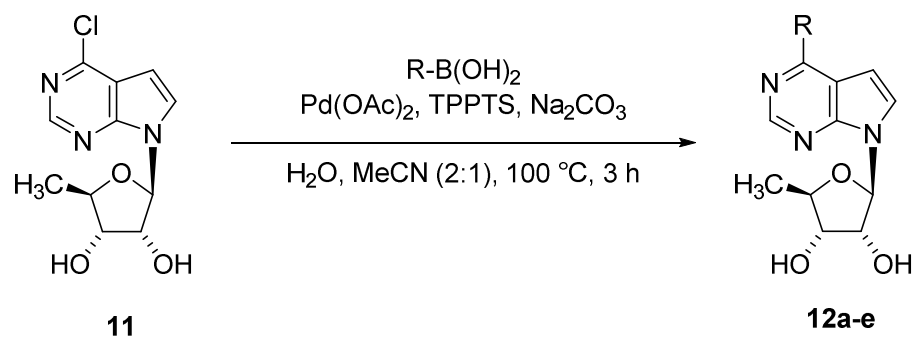


Schéma 18 Cross-couplingové reakce s 6-chlor-5'-deoxyderivátem 14

Tabulka 1 Výtěžky cross-couplingových reakcí s 6-chlor-5'-deoxyderivátem 14

Látka	R-B(OH) ₂	Výtěžek
12a		68 %
12b		61 %
12c		75 %
12d		67 %
12e		78 %

Suzukiho reakce s korespondujícím 5'-deoxy-5'-fluorderivátem (Tabulka 2) byla provedena kromě malých heterocyklických boronových kyselin také s objemnými benzofur-2-yl **13f** a dibenzofur-4-yl boronovými kyselinám **13g**. Nízký výtěžek látky furan-2-ylderivátu **13b** byl způsoben přítomností blíže neurčitelné nečistoty v izolovaném produktu, kterou bylo nutno odstranit opětovnou chromatografií s reverzní fází. Výtěžky ostatních látek byly vysoké, poněkud vyšší než v případě 5'-deoxyderivátu.

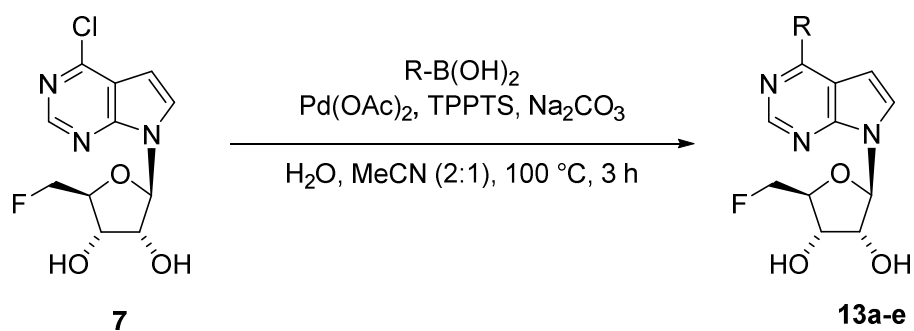


Schéma 19 Cross-couplingová reakce s 6-chlor-5'-deoxy-5'-fluorderivátem 8

Tabulka 2 Výtěžky cross-couplingových reakcí s 6-chlor-5'-deoxy-5'-fluorderivátem 8

Látka	R-B(OH) ₂	Výtěžek
13a		89 %
13b		39 %
13c		89 %
13d		86 %
13e		78 %
13f		78 %
13g		87 %

4. Závěr

Byla nalezena metodika syntézy tří klíčových intermediátů **7**, **9** a **11** vhodných k další derivatizaci pomocí cross-couplingových reakcí.

Vypracované postupy umožňují přípravu širokého spektra derivátů jednoho klíčového intermediátu a představují zmenšení počtu nutných reakčních kroků oproti jiným metodikám založeným například na glykosylaci již předem modifikovaným monosacharidem.

5'-fluorderiváty **7** a **9** byly připraveny z 2',3'-*O*-isopropyliden chráněných nukleosidů **5a** a **5b** vysoce výtěžnou jednokrokovou fluorací volné 5'-OH skupiny. Následným odchráněním 6-chlorderivátu **6a** byl získán klíčový intermediát **7**. Toto odchránění v případě druhého derivátu **8** probíhalo pouze s malým výtěžkem, proto následné cross-couplingové reakce s ním nebyly prováděny.

6-chlor-5'-deoxyderivát **11** byl připraven ve dvou krocích ze známé látky **4a** bez nutnosti chránění hydroxylových skupin v dobrém celkovém výtěžku.

Na tyto připravené klíčové intermediáty **7** a **11** byly za pomoci vodné Suzukiho cross-couplingové reakce ve vysokých výtěžcích zavedeny vybrané heterocyklické substituenty, jejichž mateřské ribonukleosidy vykazovaly cytostatickou, či antimikrobiální aktivitu.

Dvě získané série sloučeniny **12a-12e** a **13a-13g** budou následně biologicky testovány stejně jako jejich mateřské látky, a podle získaných výsledků o korelaci struktury a aktivity případně dále chemicky modifikovány.

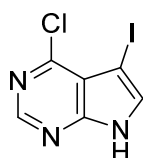
5. Experimentální část

5.1 Obecné poznámky

Zakoupené výchozí látky od firem SigmaAldrich, Fluka a Santiago a Nucleo chemistry, byly použity bez dalších úprav. Použitá rozpouštědla pro reakce i chromatografie byla zakoupena v p.a. kvalitě, popřípadě suchá (je-li tak uvedeno) a nebyla nijak dále upravována. Chromatografie prováděny na silikagelu Kieselgel 60 (40-63 μm), a dále na přístroji Biotage SP-1 s použitím shodného silikagelu. Chromatografie s reverzní fází byly prováděny na přístroji Biotage SP-1 na kolonách KP-C18-HS. NMR spektra byla měřena na přístrojích Bruker Avance 500 MHz a Varian Unity INOVA 300 MHz. Jako referenční signály byly použity zbytkové signály rozpouštědel. ^{19}F nebyla referencována. NMR spektra jsou číslována dle názvosloví IUPAC. Hmotnostní spektra byla měřena s použitím ionizace elektrosprejem.

5.2 Syntéza klíčových intermediátů

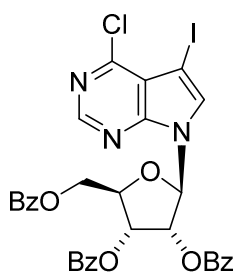
4-Chlor-5-jod-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (1)



K roztoku 8,110 g (53 mmol, 1 ekv.) 6-chlor-7-deazapurinu v 66 mL DMF bylo za laboratorní teploty přidáno po částech 12,52 g (55,65 mmol, 1,05 ekv.) N-jodsukcinimidu. Reakční směs byla dále za laboratorní teploty míchána. Po 1 hodině bylo zjištěno na TLC (hexan : ethyl acetát, 1:4) vymizení výchozí látky a vznik produktu. Reakční směs byla vylita na 260 g směsi vody a ledu a sraženina odsáta na fritě a promyta 200 mL H_2O . Sraženina byla sušena za laboratorní teploty a vakua. Izolovaný výtěžek látky **1** činil 14,015 g (95 %) žluté pevné látky.

^1H NMR spektrum se shodovalo s literaturou¹⁰².

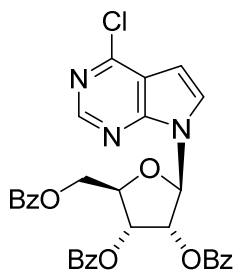
4-Chlor-5-jod-7-(2,3,5-tri-*O*-benzoyl- β -D-ribofuranosyl)-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin (**2**)



K suspenzi 25,0 g (89 mmol, 1 ekv.) nukleobáze **1** v suchém acetonitrilu (450 mL) byl za laboratorní teploty přidán BSA (22,1 mL, 89 mmol, 1 ekv.) a reakční směs byla míchána po dobu 10 minut. Během této doby došlo k rozpuštění látky **1** a projasnění roztoku. Následně byla po částech přidána 1-*O*-acetyl-2,3,5-tri-*O*-benzoyl- β -D-ribofuranosa (45,13 g, 89 mmol, 1 ekv.) a po jejím rozpuštění byl přikapán za laboratorní teploty TMSOTf (32,3 mL, 179 mmol, 2 ekv.). Následně byla reakční směs zahřáta na 80 °C po dobu 3 h. Poté byla RS ochlazená, přelita do dělicí nálevky, přidán byl chloroform (750 mL) a postupně přidáván NaHCO₃. Organická fáze byla separována a vodná fáze ještě dvakrát extrahována 100 mL chloroformu. Organická fáze byla následně sušena MgSO₄ a filtrována přes celite. Filtrát byl odpařen se silikagelem a chromatografován isokraticky dichlormethanem. Chromatografie poskytla 33,89 g produktu. Ten za varu rozpuštěn ve směsi hexan : ethyl acetát a krystalizace poskytla 25,24 g (39 %) produktu. Chromatografií matečného louhu bylo získáno ještě 7,65 g produktu. Celkový výtěžek tedy činil 32,89 g (51 %) růžové práškovité látky **2**.

¹H NMR spektrum se shodovalo s literaturou⁹⁰.

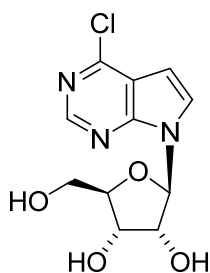
4-Chlor-7-(2,3,5-tri-*O*-benzoyl- β -D-ribofuranosyl)-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin (**3**)



12,00 g (16,6 mmol, 1 ekv.) látky **2** bylo rozpuštěno v 66 mL THF a ochlazená na -10 °C směsí aceton/led. Posléze bylo přikapáno 13,3 mL (17,2 mmol, 1,04 ekv.) roztoku (1,3M) komplexu isopropylmagnesiumchloridu s chloridem lithným v THF a reakční směs byla ponechána míchat za dané teploty po dobu 30 minut. Poté byla vylita na směs 166 g ledu a 130 ml NH₄Cl (aq., nasycený). Po rozpuštění ledu byla směs extrahována 350 mL chloroformu a poté ještě 3x 35 mL chloroformu. Organická fáze byla sušena MgSO₄ a odpařena. Produkt byl izolován ve výtěžku 9,92 g (99 %) jako růžový prášek v dostatečné čistotě a bez další purifikace byl použit do dalších reakcí.

¹H NMR spektrum se shodovalo s literaturou⁹³.

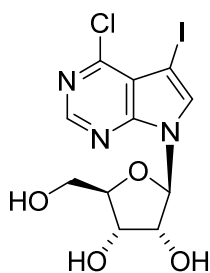
4-Chlor-7-(β -D-ribofuranosyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (**4a**)



11,30 g (18,90 mmol) benzoylovaného nukleosidu **3** bylo suspendováno v 190 mL methanolu. K této suspenzi bylo přidáno 140 mL roztoku amoniaku v methanolu (35 % w/w), baňka byla uzavřena septem a ponechána míchat za laboratorní teploty po dobu 24 h. Poté byl za 25 °C odpařen veškerý amoniak a následně byl přidán silikagel za zvýšené teploty 50 °C odpařen methanol. Reakční směs byla chromatografována gradientem dichlormethan → methanol (0→10 % MeOH). Výtěžek činil 4,116 g (75 %) bílé práškovité látky.

¹H NMR spektrum se shodovalo s literaturou⁵⁵.

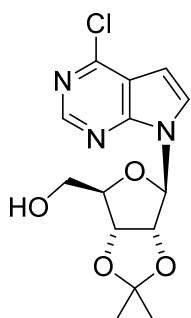
4-Chlor-5-jod-7-(β -D-ribofuranosyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (**4b**)



7,24 g (10,00 mmol) látky **2** bylo suspendováno v 35 mL methanolu. K této suspenzi bylo přidáno 85 mL roztoku amoniaku v methanolu (35 % w/w). Vzniklá směs byla ponechána míchat po dobu 24 h za laboratorní teploty. Poté byl za 25 °C odpařen veškerý amoniak a následně byl přidán silikagel za zvýšené teploty 50 °C odpařen methanol. Reakční směs byla chromatografována gradientem dichlormethan → methanol (0→10 % MeOH). Výtěžek činil 3,00 g (73 %) bílé práškovité látky.

¹H NMR spektrum se shodovalo s literaturou⁵⁰.

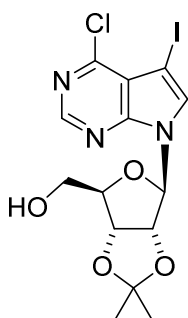
4-Chlor-7-(2,3-O-isopropyliden- β -D-ribofuranosyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (**5a**)



2,13 g (7,45 mmol, 1 ekv.) látky **4a** spolu s 1,32 g (7,45 mmol, 1 ekv.) monohydrátu *p*-toluensulfonové kyseliny bylo suspendováno v 75 mL suchého acetonu. Ke směsi byl přikapán 2,2-dimethoxypropan (4,58 mL, 37,24 mmol, 5 ekv.) a reakční směs byla míchána po dobu 30 minut. Po uplynutí této doby došlo k projasnění směsi a rozpuštění všech látek. Reakční směs poté byla neutralizována nasyceným roztokem NaHCO₃ do pH přibližně 8 a extrahována 200 mL chloroformu a posléze ještě 2x 50 mL chloroformu. Výsledný produkt byl izolován čistý ve výtěžku 2,40 g (99 %) jako žlutá sklovitá látka.

¹H NMR spektrum se shodovalo s literaturou⁶³.

4-Chlor-7-(2,3-*O*-isopropyliden-β-D-ribofuranosyl)-5-jod-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin (5b)



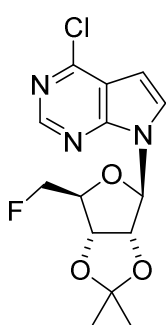
1,93 g (4,68 mmol, 1 ekv.) látky **4b** spolu s 890 mg (4,68 mmol, 1 ekv.) monohydrátu *p*-toluensulfonové kyseliny bylo suspendováno v 140 mL suchého acetonu. Ke směsi byl přikapán 2,2-dimethoxypropan (2,9 mL, 23,4 mmol, 5 ekv.) a reakční směs byla míchána po dobu 30 minut. Po uplynutí této doby došlo k projasnění směsi a rozpuštění všech látek. Reakční směs poté byla neutralizována nasyceným roztokem NaHCO₃ do pH přibližně 8, objem směsi byl odpařen přibližně na 1/2 výsledná směs byla extrahována 150 mL chloroformu a posléze ještě 2x 25 mL chloroformu. Výsledný produkt byl izolován čistý ve výtěžku 2,11 g (99 %) jako žlutá sklovitá látka.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.62 (s, 1H, H-2), 7.51 (s, 1H, H-6), 5.88 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H, H-1'), 5.18 (dd, *J* = 6.1, 4.7 Hz, 1H, H-2'), 5.08 (m, 1H, H-3'), 4.47 (q, *J* = 2.0 Hz, 1H, H-4'), 3.94 (dd, *J* = 12.5, 2.0 Hz, 1H, H-5'b), 3.80 (dd, *J* = 12.5, 2.2 Hz, 1H, H-5'a), 1.63 (s, 3H, (CH₃)₂C), 1.36 (d, *J* = 0.5 Hz, 3H, (CH₃)₂C).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 153.94 (C-4), 150.68 (CH-2), 149.54 (C-7a), 134.78 (CH-6), 119.00 (C-4a), 114.54 (C(CH₃)₂), 95.21 (CH-1'), 85.81 (CH-2'), 83.19 (CH-4'), 81.30 (CH-3'), 63.30 (CH₂-5'), 51.99 (C-5), 27.68 ((CH₃)₂C), 25.38 ((CH₃)₂C).

HRMS (ESI) vypočteno pro C₁₄H₁₆ClIN₃O₄ = 451.9874, nalezeno 451.9877 (0.6637 ppm)

4-Chlor-7-(5-deoxy-5-fluor-2,3-*O*-isopropyliden-β-D-ribofuranosyl)-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin (6a)



327 mg (1 mmol, 1 ekv.) látky **5a** bylo umístěno do vialky spolu s 348 mg (2 mmol, 2 ekv.) tosylfluoridu. Do vialky bylo přidáno míchadlo a následně byla uzavřena septem a poté byl přikapán THF (11 mL). Následně byl přes septum ještě přidán 1M roztok tetrabutylamonium fluoridu v THF (3,0 mL, 3 mmol, 3 ekv.). Reakční směs byla zahřívána při teplotě 66 °C po dobu 18 hodin. K reakční směsi byl poté přidán chloroform a poté koevaporována se silikagelem.

Chromatografie gradientem hexan → ethylacetát (0 → 50 % EtOAc) poskytla 289 mg (89 %) žluté sklovité látky.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.67 (s, 1H, H-2), 7.42 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H, H-6), 6.66 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H, H-5), 6.42 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H, H-1'), 5.15 (m, 2H, H-5'), 4.70 (ddd, *J* = 14.1, 10.4, 3.3 Hz, 1H, H-2'), 4.60 (ddd, *J* = 14.1, 10.4, 3.3 Hz, 1H, H-3'), 4.46 (ddd, *J* = 27.1, 6.6, 3.3 Hz, 1H, H-4'), 1.66 (s, 3H, (CH₃)₂C), 1.40 (s, 3H, (CH₃)₂C)

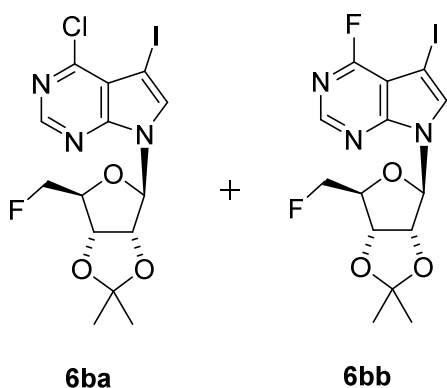
^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 152.37 (C-4), 151.14 (CH-2), 150.99 (C-7a), 127.11 (CH-6), 118.36 (C-4a), 114.77 ($(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 100.91 (CH-5), 90.72 (CH-1'), 84.70 (CH-2'), 84.49 (d, $J = 18.7$ Hz, C-4'), 82.87 (dd, $J = 172.4, 5.0$ Hz, C-5'), 80.29 (d, $J = 6.9$ Hz, C-3'), 27.22 ($(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 25.36 ($(\text{CH}_3)_2\text{C}$)

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ -230.61 (dt, $J = 47.1, 27.1$ Hz).

HRMS (ESI) vypočteno pro $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{ClFN}_3\text{O}_3 = 328.0864$, nalezeno 328.0864 (0.000 ppm)

4-Chlor-7-(5-deoxy-5-fluor-2,3-O-isopropyliden- β -D-ribofuranosyl)-5-jod-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (6ba)

7-(5-Deoxy-5-fluor-2,3-O-isopropyliden- β -D-ribofuranosyl)-4-fluor-5-jod-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (6bb)



3,78 g (8,37 mmol, 1 ekv.) látky **5b** bylo umístěno do baňky spolu s 2,92 g (16,74 mmol, 2 ekv.) tosylfluoridu. Do baňky bylo přidáno míchadlo a následně byla uzavřena septem a poté byl přikapán THF (30 mL). Následně byl přes septum ještě přidán 1M roztok tetrabutylamonium fluoridu v THF (25,1 mL, 25,1 mmol, 3 ekv.). Reakční směs byla zahřívána při teplotě 66 °C po dobu 18 hodin. K reakční směsi byl poté přidán

chloroform a poté koevaporována se silikagelem. Chromatografie gradientem hexan \rightarrow ethylacetát (0 \rightarrow 50 % EtOAc) poskytla 3,10 g (82 %) nedělitelné směsi produktů **6ba** a **6bb** jako žlutou sklovitou látku.

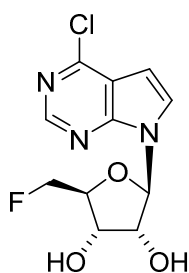
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.59 (s, 1H, H-2a), 8.50 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H, H-2b), 7.54 (s, 1H, H-6a), 7.47 (s, 1H, H-6b), 6.37 (m, 1H, H-1'), 5.03 (d, $J = 36.2$ Hz, 3H, H-5'), 4.66 (ddd, $J = 28.2, 10.5, 3.1$ Hz, 2H, H-2'), 4.57 (ddd, $J = 27.2, 10.5, 3.1$ Hz, 2H, H-3'), 4.42 (ddd, $J = 28.4, 5.9, 3.1$ Hz, 2H, H-4'), 1.60 (s, 5H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 1.33 (s, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 152.75, 151.32, 151.20, 151.04, 150.45, 132.36, 132.33, 131.10, 131.07, 131.04, 117.43, 114.76, 114.74, 90.90, 90.81, 90.70, 90.58, 84.73, 84.72, 84.64, 84.61, 84.49, 84.46, 83.51, 82.14, 81.92, 80.16, 80.11, 77.16, 52.79, 52.77, 27.18, 25.29.

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ -68.52 (s, F) -230.53 (dt, $J = 47.1, 28.2$ Hz, Cl), -230.55 (dt, $J = 47.1, 28.2$ Hz, F)

HRMS (ESI) vypočteno pro **6ba** $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{ClFIN}_3\text{O}_3 = 453.9831$, nalezeno 453.9829 (-0.4405 ppm); **6bb** $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{IN}_3\text{O}_3 = 438.0126$, nalezeno 438.0123 (-0.6849 ppm)

7-(5-Deoxy-5-fluor-β-D-ribofuranosyl)-4-chlor-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (7)



K 1,37 g (4,20 mmol) látky **6a** bylo přidáno 20 mL 90 % vodného roztoku trifluoroctové kyseliny. Směs byla míchána za laboratorní teploty 20 minut, poté bylo přidáno 20 mL methanolu a reakční směs byla za 45 °C koevaporována. Tento postup byl ještě 4 krát opakován. Následně byla teplota zvýšena na 60 °C a přidán silikagel a zbytek směsi byl odpařen. Chromatografie s reverzní fází (H₂O → MeOH, 0 → 60 % MeOH) poskytla 826 mg produktu (69 %) jako bílou práškovitou látku.

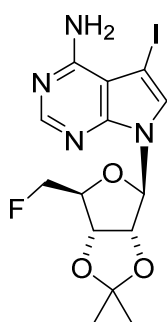
¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.69 (s, 1H, H-2), 7.84 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H, H-6), 6.77 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H, H-5), 6.25 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H, H-1'), 5.62 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H, 2'-OH), 5.47 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H, 3'-OH), 4.65 (m, 2H, H-5'), 4.42 (q, *J* = 5.1 Hz, 1H, H-2'), 4.20 (dd, *J* = 9.7, 5.0 Hz, 1H, H-3'), 4.13 (ddd, *J* = 26.1, 7.5, 4.3 Hz, 1H, H-4').

¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 151.27 (C-4), 150.92 (CH-2), 150.78 (C-7a), 128.33 (CH-6), 117.40 (C-4a), 100.17 (CH-5), 87.54 (CH-1'), 83.44 (d, *J* = 168.5 Hz, CH₂-5'), 82.47 (d, *J* = 18.1 Hz, CH-4'), 73.81 (d, *J* = 1.5 Hz, CH-2'), 69.62 (d, *J* = 5.3 Hz, CH-3').

¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -227.98 (dt, *J* = 47.8, 25.8 Hz).

HRMS (ESI) vypočteno pro C₁₁H₁₁ClFN₃O₃ = 287.0473, nalezeno 287.0473 (0.000 ppm)

4-Amino-7-(5-Deoxy-5-fluor-2,3-O-isopropyliden-β-D-ribofuranosyl)-5-jod-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (8)



Směs látek **6ba** a **6bb** (2,84 g, 6,4 mmol) byla rozpuštěna v 50 mL dioxanu v autoklávové patroně. Poté bylo přidáno 50 mL 25 % vodného roztoku amoniaku. Autokláv byl uzavřen a reakční směs byla zahřívána na teplotu 120 °C po dobu 20 hodin. Posléze byla reakční směs odpařena se silikagelem a chromatografována gradientem hexan → ethylacetát (0 → 80 % ethylacetátu). Izolovaný výtěžek činil 1,93 g (70 %) žluté sklovité látky.

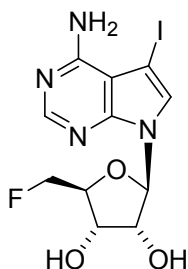
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.27 (s, 1H, H-2), 7.19 (s, 1H, H-6), 6.29 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, H-1'), 5.83 (s, 2H, NH₂), 5.08 (dm, *J* = 28.1 Hz, 2H, H-5'), 4.70 (ddd, *J* = 21.7, 10.4, 3.6 Hz, 1H, H-2'), 4.54 (ddd, *J* = 21.0, 10.3, 3.6 Hz, 1H, H-3'), 4.40 (ddd, *J* = 25.9, 7.0, 3.5 Hz, 1H, H-4'), 1.62 (s, 3H, (CH₃)₂C), 1.37 (s, 3H, (CH₃)₂C).

¹³C NMR (75 MHz, cdcl₃) δ 157.05 (C-4), 152.50 (CH-2), 150.15 (C-7a), 127.14 (CH-6), 114.80 ((CH₃)₂C), 104.63 (C-4a), 90.56 (CH-1'), 84.87 (CH-2'), 84.68 (d, *J* = 19.0 Hz, CH-4'), 82.94 (d, *J* = 172.2 Hz, CH₂-5'), 80.43 (d, *J* = 6.9 Hz, CH-3'), 27.35 ((CH₃)₂C), 25.49 ((CH₃)₂C).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ -230.13 (dt, J = 47.1, 25.7 Hz).

HRMS (ESI) vypočteno pro $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{FIN}_4\text{O}_3$ = 435.0329, nalezeno 435,0329 (0.000 ppm)

4-Amino-7-(5-Deoxy-5-fluor- β -D-ribofuranosyl)-5-jod-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (9)



520 mg (1,20 mmol) látky **8** bylo rozpuštěno v 20 mL 90 % vodného roztoku trifluoroctové kyseliny. Směs byla míchána za laboratorní teploty 20 minut, poté byl přidán methanol (20 mL) a reakční směs byla koevaporována při teplotě 45 °C. Tento postup byl ještě 4 krát opakován. Poté byl přidán silikagel, zbytek byl odpařen a reakční směs byla chromatografována. Chromatografie s reverzní fází ($\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{MeOH}$, 0 \rightarrow 35 % MeOH) poskytla

97 mg (21 %) bílé práškovité látky.

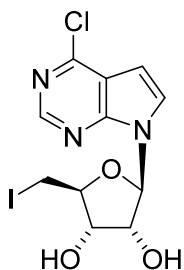
^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.12 (s, 1H, H-2), 7.53 (s, 1H, H-6), 6.69 (br s, 1H, NH_2), 6.10 (d, J = 5.6 Hz, 1H, H-1'), 5.51 (d, J = 6.1 Hz, 1H, 2'-OH), 5.37 (d, J = 5.2 Hz, 1H, 3'-OH), 4.61 (m, 2H, H-5'), 4.33 (q, J = 5.2 Hz, 1H, H-2'), 4.12 (dd, J = 9.7, 5.0 Hz, 1H, H-3'), 4.05 (ddd, J = 25.1, 7.7, 4.5 Hz, 1H, H-4').

^{13}C NMR (126 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 157.22 (C-4), 152.20 (CH-2), 150.41 (C-7a), 126.42 (CH-6), 103.15 (C-4a), 86.69 (CH-1'), 83.07 (d, J = 168.3 Hz, CH_2 -5'), 82.05 (d, J = 18.2 Hz, CH-4'), 73.48 (CH-2'), 69.52 (d, J = 5.5 Hz, CH-3'), 52.62 (C-5).

^{19}F NMR (282 MHz, cdcl_3) δ -222.78 (td, J = 47.9, 24.8 Hz).

HRMS (ESI) vypočteno pro $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{FIN}_4\text{O}_3$ = 395.0016, nalezeno 395.0016 (0.000 ppm)

7-(5-Deoxy-5-jod- β -D-ribofuranosyl)-4-chlor-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (10)



Látka **4a** (640 mg, 2,24 mmol, 1 ekv.) byla rozpuštěna spolu s trifenylfosfinem (1880 mg, 7,39 mmol, 3,3 ekv.) a imidazolem (1010 mg, 14,78 mmol, 6,6 ekv.) v DMF (8,5 mL). Tato směs byla umístěna na vodní lázeň o pokojové teplotě. Za míchání byl postupně během asi 10 minut přidán jód (1880 mg, 7,39 mmol, 3,3 ekv.) Reakční směs byla míchána po dobu 4 hodin. Poté byl přidán methanol (10 mL) a reakční směs byla míchána ještě asi 30 minut. Poté byla odpařena spolu se silikagelem a chromatografována gradientem hexan \rightarrow ethyl acetát (0 \rightarrow 100 % ethylacetátu). Chromatografie poskytla produkt 622 mg (60 %) jako žlutou práškovitou látku. Produkt pouze mírně kontaminován trifenylfosfinoxidem (10 % dle NMR spektra).

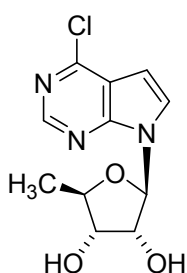
^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.69 (s, 1H, H-2), 7.99 (d, J = 3.8 Hz, 1H, H-6), 6.80 (d, J = 3.8 Hz, 1H, H-5), 6.24 (d, J = 6.3 Hz, 1H, H-1'), 5.50 (s, 2H, 2'-OH, 3'-OH) 4.63 (dd, J =

6.0, 5.4 Hz, 1H, H-2'), 4.11 (dd, $J = 5.2, 3.3$ Hz, 1H, H-3'), 3.99 (dq, $J = 9.5, 3.0$ Hz, 1H, H-4'), 3.54 (ddd, $J = 80.6, 10.5, 6.3$ Hz, 2H, H-5').

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 151.41 (C-4), 150.94 (CH-2), 150.78 (C-7a), 128.90 (CH-6), 117.44 (C-4a), 100.18 (CH-5), 87.40 (CH-1'), 83.63 (CH-4'), 73.30 (CH-3'), 73.16 (CH-2'), 8.08 (CH₂-5').

HRMS (ESI) vypočteno pro C₁₁H₁₂ClN₃O₃ = 395.9612, nalezeno 395.9617 (0.1263 ppm)

7-(5-Deoxy- β -D-ribofuranosyl)-4-chlor-7H-pyrrolo[2,3- d]pyrimidin (11)



Směs látek **10** (1885 mg, 4,76 mmol, 1 ekv.), 1,1'-azobis(cyklohexankarbonitrilu) (349 mg, 1,43 mmol, 0,3 ekv.), 2-merkptoethanolu (100 μL , 1,43 mmol, 0,3 ekv.) a tris(trimethylsilyl)silanu (1,76 mL, 5,71 mmol, 1,2 ekv.) byla 10 minut probublávána argonem. Poté byla reakční směs pod argonovou atmosférou zahřívána po dobu 3 h při teplotě 100 °C. Následně byla reakční směs odpařena se silikagelem a

chromatografována gradientem ethyl acetát \rightarrow methanol (0 \rightarrow 10 % methanolu). Izolovaný výtěžek byl 662 mg (52 %) bílé práškovité látky.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.67 (s, 1H, H-2), 7.91 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H, H-6), 6.75 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H, H-5), 6.15 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H, H-1'), 5.44 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H, 2'-OH), 5.21 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H, 3'-OH), 4.48 (q, $J = 5.4$ Hz, 1H, H-2'), 3.98 (m, 1H, H-3'), 3.91 (dd, $J = 9.6, 4.8$ Hz, 1H, H-4'), 1.30 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, H-5').

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 151.17 (C-4), 150.85 (CH-2), 150.67 (C-7a), 128.98 (CH-6), 117.42 (C-4a), 99.92 (CH-5), 87.87 (CH-1'), 79.76 (CH-4'), 74.66 (CH-3'), 73.65 (CH-2'), 19.13 (CH₃-5').

HRMS (ESI) vypočteno pro C₁₁H₁₃ClN₃O₃ = 270.0645, nalezeno 270.0644 (0.3703 ppm)

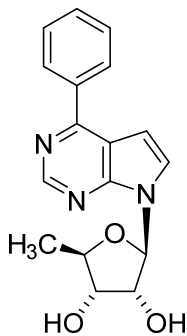
5.3 Cross-couplingové reakce

Obecný postup

K nukleosidu (1 ekv.) byl do vialky přidán Pd(OAc)₂ (0,05 ekv.), TPPTS (0,15 ekv.), Na₂CO₃ (3 ekv.) a boronová kyselina (1,25 ekv.). Vialka byla opatřena míchadlem, uzavřena septem a uvedena třemi cykly vakuum-argon pod argonovou atmosféru. Následně byla přidána směs acetonitrilu a vody (1:2). Reakční směs byla zahřívána při 100 °C po dobu 3 h. Poté byla přidána 1M HCl do neutrální reakce a reakční směs byla koevaporována se silikagelem.

Následná chromatografie s reverzní fází ($\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{MeOH}$, 30 % $\rightarrow \approx 60$ % MeOH) poskytla produkt.

7-(5-Deoxy- β -D-ribofuranosyl)-4-fenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (12a)



Bylo použito 81 mg (0,3 mmol) látky **11**, (3,4 mg) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, (25,6 mg) TPPTS, (95,4 mg) Na_2CO_3 a (46 mg) fenylboronové kyseliny a 2 mL směsi $\text{MeCN}:\text{H}_2\text{O}$. Výtěžek činil 63 mg (68 %) žluté práškovité látky.

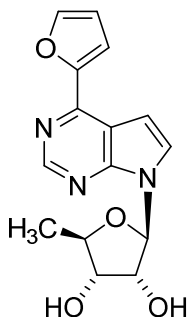
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.90 (s, 1H, H-2), 8.16 (m, 2H, H-*o*-Ph), 7.87 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H, H-6), 7.59 (q, $J = 5.4$ Hz, 3H, H-*m,p*-Ph), 7.00 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H, H-5), 6.24 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H, H-1'), 5.42 (br s, 2H, 2'-OH, 3'-OH), 4.51 (dd, $J = 5.2$ Hz, 1H, H-2'), 3.97 (m, 2H, H-3', H-4'), 1.32 (d, $J =$

6.2 Hz, 3H, H-5')

^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 156.61 (C-4), 152.41 (C-7a), 151.57 (CH-2), 137.93 (C-*i*-Ph), 130.72 (CH-*p*-Ph), 129.38 (CH-*m*-Ph), 129.08 (CH-*o*-Ph), 128.59 (CH-6), 115.86 (C-4a), 101.58 (CH-5), 87.79 (CH-1'), 79.87 (CH-4'), 75.20 (CH-3'), 74.06 (CH-2'), 19.60 (CH_3 -5').

HRMS (ESI) vypočteno pro $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{N}_3 = 312.13427$, nalezeno 312.13434 (0.23322 ppm)

7-(5-Deoxy- β -D-ribofuranosyl)-4-(furan-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (12b)



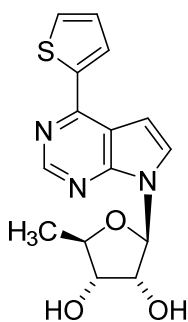
Bylo použito 54 mg (0,2 mmol) látky **11**, (2,2 mg) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, (17 mg) TPPTS, (64 mg) Na_2CO_3 a (28 mg) furan-2-ylboronové kyseliny a 1,3 mL směsi $\text{MeCN}:\text{H}_2\text{O}$. Výtěžek činil 37 mg (61 %) žluté práškovité látky.

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.77 (s, 1H, H-2), 8.05 (s, 1H, H-5-furyl), 7.84 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H, H-6), 7.47 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H, H-3-furyl), 7.06 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H, H-5), 6.78 (s, 1H, H-4-furyl), 6.19 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H, H-1'), 5.33 (s, 2H, 2'-OH, 3'-OH), 4.47 (t, $J = 5.0$ Hz, 1H, H-2'), 3.95 (m, 2H, H-3', H-4'), 1.31 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H, H-5').

^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 152.46 (C-2-furyl), 152.05 (C-7a), 151.08 (CH-2), 146.39 (CH-5-furyl), 146.30 (C-4), 128.11 (CH-6), 113.22 (CH-3-furyl), 112.64 (CH-4-furyl, C-4a), 101.36 (CH-5), 87.24 (CH-1'), 79.36 (CH-4'), 74.72 (CH-3'), 73.59 (CH-2'), 19.12 (CH_3 -5').

HRMS (ESI) vypočteno pro $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{N}_3 = 302.11353$, nalezeno 302.11356 (0.09204 ppm)

7-(5-Deoxy-β-D-ribofuranosyl)-4-(thiophen-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (12c)



Bylo použito 81 mg (0,3 mmol) látky **11**, (3,4 mg) Pd(OAc)₂, (25,6 mg) TPPTS, (95,4 mg) Na₂CO₃ a (48 mg) thiofen-2-ylboronové kyseliny a 2 mL směsi MeCN:H₂O. Výtěžek činil 71 mg (75 %) žluté práškovité látky.

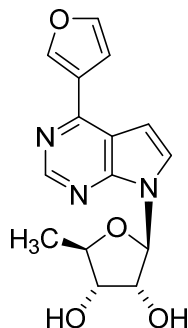
¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.76 (s, 1H, H-2), 8.18 (dd, *J* = 3.8, 1.0 Hz, 1H, H-3-thienyl), 7.88 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H, H-6), 7.86 (dd, *J* = 5.0, 1.0 Hz, 1H, H-5-thienyl), 7.31 (dd, *J* = 5.0, 3.8 Hz, 1H, H-4-thienyl), 7.18 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H, H-5), 6.21 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H, H-1'), 5.43 (dd, *J* = 5.9, 0.6 Hz, 1H,

2'-OH), 5.21 (dd, *J* = 5.4, 0.6 Hz, 1H, 3'-OH), 4.49 (dd, *J* = 11.0, 5.4 Hz, 1H, H-2'), 3.98 (m, 1H, H-3'), 3.92 (m, 1H, H-4'), 1.31 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, H-5')

¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 152.44 (C-7a), 151.31 (CH-2), 150.53 (C-4), 142.81 (C-2-thienyl), 131.15 (CH-5-thienyl), 130.03 (CH-3-thienyl), 129.53 (CH-4-thienyl), 128.77 (CH-6), 113.33 (C-4a), 101.45 (CH-5), 87.72 (CH-1'), 79.86 (CH-4'), 75.16 (CH-3'), 74.03 (CH-2'), 19.58 (CH₃-5')

HRMS (ESI) vypočteno pro C₁₅H₁₆O₃N₃S = 318.09069, nalezeno 318.09075 (0.18328) ppm

7-(5-Deoxy-β-D-ribofuranosyl)-4-(furan-3-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (12d)



Bylo použito 54 mg (0,2 mmol) látky **11**, (2,2 mg) Pd(OAc)₂, (17 mg) TPPTS, (64 mg) Na₂CO₃ a (28 mg) furan-3-ylboronové kyseliny a 1,3 mL směsi MeCN:H₂O. Výtěžek činil 40 mg (67 %) žluté práškovité látky.

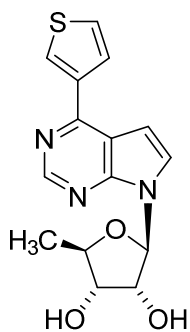
¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.78 (s, 1H, H-2), 8.73 (s, 1H, H-2-furyl), 7.89 (s, 1H, H-6), 7.83 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H, H-5-furyl), 7.25 (s, 1H, H-4-furyl), 7.09 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H, H-5), 6.19 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H, H-1'), 5.32 (s, 2H, 2'-OH, 3'-OH), 4.49 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H, H-2'), 3.94 (dt, *J* = 14.1, 5.0 Hz,

2H, H-3', H-4'), 1.30 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H, H-5').

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 152.03 (C-7a), 151.53 (CH-2), 150.45 (C-4), 145.31 (CH-2-furyl), 145.01 (CH-5-furyl), 128.14 (CH-6), 125.47 (C-3-furyl), 114.87 (C-4a), 109.84 (CH-4-furyl), 101.39 (CH-5), 87.73 (CH-1'), 79.80 (CH-4'), 75.19 (CH-3'), 74.03 (CH-2'), 19.58 (CH₃-5')

HRMS (ESI) vypočteno pro C₁₅H₁₆N₃O₄ = 302.1141, nalezeno 302.1141 (0.000) ppm

7-(5-Deoxy-β-D-ribofuranosyl)-4-(thiophen-3-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (12e)



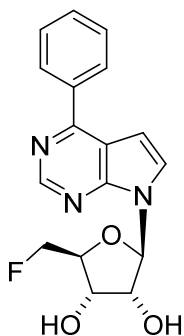
Bylo použito 81 mg (0,3 mmol) látky **11**, (3,4 mg) Pd(OAc)₂, (25,6 mg) TPPTS, (95,4 mg) Na₂CO₃ a (48 mg) thiofen-3-ylboronové kyseliny a 2 mL směsi MeCN:H₂O. Výtěžek činil 74 mg (78 %) žluté práškovité látky.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.82 (s, 1H, H-2), 8.54 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H, H-2-thienyl), 7.95 (dd, *J* = 5.1, 1.0 Hz, 1H, H-4-thienyl), 7.86 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H, H-6), 7.74 (dd, *J* = 5.0, 2.9 Hz, 1H, H-5-thienyl), 7.13 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H, H-5), 6.21 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H, H-1'), 5.33 (br s, 2H, 2'-OH, 3'-OH), 4.49 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H, H-2'), 3.95 (m, 1H, H-3', H-4'), 1.31 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, H-5').

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 152.47 (C-7a), 151.90 (C-4), 151.48 (CH-2), 140.33 (CH-3-thienyl), 128.99 (CH-2-thienyl), 128.43 (CH-4-thienyl), 127.88 (CH-6), 127.57 (CH-5-thienyl), 114.90 (C-4a), 101.61 (CH-5), 87.74 (CH-1'), 79.81 (CH-4'), 75.20 (CH-3'), 74.05 (CH-2'), 19.59 (CH₃-5').

HRMS (ESI) vypočteno pro C₁₅H₁₆O₃N₃S = 318.09069, nalezeno (0.11944 ppm)

7-(5-Deoxy-5-fluor-β-D-ribofuranosyl)-4-fenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (13a)



Bylo použito 86 mg (0,3 mmol) látky **7**, (3,4 mg) Pd(OAc)₂, (25,6 mg) TPPTS, (95,4 mg) Na₂CO₃ a (46 mg) fenylboronové kyseliny a 2 mL směsi MeCN:H₂O. Výtěžek činil 88 mg (89 %) žluté práškovité látky.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.91 (s, 1H, H-2), 8.16 (m, 2H, H-*o*-Ph), 7.81 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H, H-6), 7.58 (m, 3H, H-*m,p*-Ph), 7.02 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H, H-5), 6.35 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H, H-1'), 5.54 (br s, 2H, 2'-OH, 3'-OH), 4.66 (dm, *J* = 47.2 Hz, 2H, H-5'), 4.46 (dd, *J* = 5.1 Hz, 1H, H-2'), 4.22 (t, *J* = 4.7

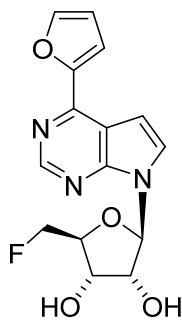
Hz, 1H, H-3'), 4.14 (d, *J* = 25.9 Hz, 1H, H-4').

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 156.68 (C-4), 152.53 (C-7a), 151.66 (CH-2), 137.91 (C-*i*-Ph), 130.74 (CH-*p*-Ph), 129.37 (CH-*m*-Ph), 129.09 (CH-*o*-Ph), 128.00 (CH-6), 115.83 (C-4a), 101.81 (CH-5), 87.47 (CH-1'), 83.55 (d, *J* = 168.6 Hz, CH₂-5'), 82.68 (d, *J* = 18.1 Hz, CH-4'), 74.17 (CH-2'), 70.13 (d, *J* = 5.3 Hz, CH-3').

HRMS (ESI) vypočteno pro C₁₇H₁₇O₃N₃F = 330.12485, nalezeno 330.12487 (0.07156 ppm)

¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -223.13 (dt, *J* = 47.7, 25.9 Hz).

7-(5-Deoxy-5-fluor-β-D-ribofuranosyl)-4-(furan-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (13b)



Bylo použito 86 mg (0,3 mmol) látky **7**, (3,4 mg) Pd(OAc)₂, (25,6 mg) TPPTS, (95,4 mg) Na₂CO₃ a (42 mg) furan-2-ylboronové kyseliny a 2 mL směsi MeCN:H₂O. Chromatografie s reverzní fází byla jednou opakována z důvodu přítomnosti nečistoty v produktu. Výtěžek poté činil 37 mg (39 %) žluté práškovité látky.

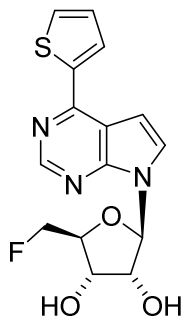
¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.80 (s, 1H, H-2), 8.06 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H, H-5-furyl), 7.79 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H, H-6), 7.48 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H, H-3-furyl), 7.09 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H, H-5), 6.79 (dd, *J* = 3.4, 1.7 Hz, 1H, H-4-furyl), 6.31 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H, H-1'), 5.59 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H, 2'-OH), 5.44 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H, 3'-OH), 4.66 (d, *J* = 47.4 Hz, 2H, H-5'), 4.44 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H, H-2'), 4.21, (s, 1H, H-3') 4.14 (d, *J* = 26.2 Hz, 1H, H-4').

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 152.88 (C-2-furyl), 152.62 (C-7a), 151.64 (CH-2), 146.93 (CH-5-furyl), 146.81 (C-4), 127.96 (CH-6), 113.76 (CH-3-furyl), 113.12 (CH-4-furyl), 113.00 (C-4a), 102.07 (CH-5), 87.34 (CH-1'), 83.53 (d, *J* = 168.5 Hz, CH₂-5'), 82.66 (d, *J* = 18.1 Hz, CH-4'), 74.15 (C-2'), 70.11 (d, *J* = 5.3 Hz, C-3').

¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -227.92 (dt, *J* = 47.7, 25.9 Hz).

HRMS (ESI) vypočteno pro C₁₅H₁₅O₄N₃F = 320.10411, nalezeno 320.10414 (0.10019 ppm)

7-(5-Deoxy-5-fluor-β-D-ribofuranosyl)-4-(thiofen-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (13c)



Bylo použito 86 mg (0,3 mmol) látky **7**, (3,4 mg) Pd(OAc)₂, (25,6 mg) TPPTS, (95,4 mg) Na₂CO₃ a (48 mg) thiofen-2-ylboronové kyseliny a 2 mL směsi MeCN:H₂O. Výtěžek činil 90 mg (89 %) žluté práškovité látky.

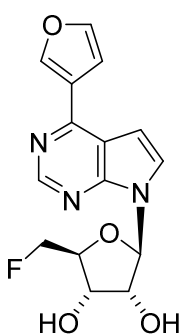
¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.76 (s, 1H, H-2), 8.16 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H, H-3-thienyl), 7.85 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H, H-5-thienyl), 7.80 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H, H-6), 7.30 (dd, *J* = 4.9, 3.9 Hz, 1H, H-4-thienyl), 7.19 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H, H-5), 6.30 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H, H-1'), 5.51 (s, 2H, 2'-OH, 3'-OH), 4.64 (d, *J* = 47.7 Hz, 2H, H-5'), 4.43 (s, 1H, H-2'), 4.21 (s, 1H, H-3'), 4.13 (d, *J* = 26.1 Hz, 1H, H-4').

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 152.14 (C-7a), 151.01 (CH-2), 150.24 (C-4), 142.34 (C-2-thienyl), 130.82 (CH-5-thienyl), 129.68 (CH-3-thienyl), 129.16 (CH-4-thienyl), 127.74 (CH-6), 112.93 (CH-4a), 101.29 (CH-5), 87.05 (CH-1'), 83.13 (d, *J* = 168.6 Hz, CH₂-5'), 82.41 (m, *J* = 18.0 Hz, CH-4'), 73.77 (CH-2'), 69.69 (d, *J* = 5.4 Hz, CH-3').

¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -227.92 (dt, *J* = 47.7, 26.0 Hz).

HRMS (ESI) vypočteno pro C₁₅H₁₅ O₃N₃FS = 336.08127, nalezeno 336.08130 (0.09906 ppm)

7-(5-Deoxy-5-fluor-β-D-ribofuranosyl)-4-(furan-3-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (13d)



Bylo použito 86 mg (0,3 mmol) látky **7**, (3,4 mg) Pd(OAc)₂, (25,6 mg) TPPTS, (95,4 mg) Na₂CO₃ a (42 mg) furan-3ylboronové kyseliny a 2 mL směsi MeCN:H₂O. Výtěžek činil 83 mg (86 %) žluté práškovité látky.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.81 (s, 1H, H-2), 8.74 (s, 1H, H-2-furyl), 7.90 (s, 1H, H-6), 7.78 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H, H-5-furyl), 7.26 (s, 1H, H-4-furyl), 7.12 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, H-5), 6.31 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H, H-1'), 5.51 (s, 2H, 2'-OH, 3'-OH), 4.65 (d, *J* = 47.6 Hz, 2H, H-5'), 4.45 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H, H-2'),

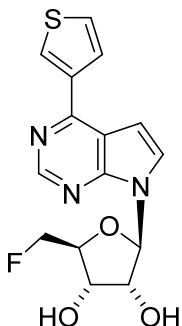
4.22 (t, *J* = 4.7 Hz, 1H, H-3'), 4.13 (d, *J* = 25.7 Hz, 1H, H-4').

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 151.66 (C-7a), 151.16 (CH-2), 150.09 (C-4), 144.88 (CH-2-furyl), 144.59 (CH-5-furyl), 127.09 (CH-6), 124.98 (C-3-furyl), 114.38 (C-4a), 109.37 (CH-3'), 101.15 (CH-5), 86.96 (CH-1'), 83.07 (d, *J* = 168.4 Hz, CH₂-5'), 82.15 (d, *J* = 18.2 Hz, CH-4'), 73.66 (CH-2'), 69.62 (d, *J* = 5.4 Hz, CH-3').

¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -227.81 (dt, *J* = 47.6, 25.5 Hz).

HRMS (ESI) vypočteno pro C₁₅H₁₅O₄N₃F = 320.10411, nalezeno 320.10412 (0.03018 ppm)

7-(5-Deoxy-5-fluor-β-D-ribofuranosyl)-4-(thiophen-3-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (13e)



Bylo použito 86 mg (0,3 mmol) látky **7**, (3,4 mg) Pd(OAc)₂, (25,6 mg) TPPTS, (95,4 mg) Na₂CO₃ a (48 mg) thiofen-3ylboronové kyseliny a 2 mL směsi MeCN:H₂O. Výtěžek činil 79 mg (78 %) žluté práškovité látky.

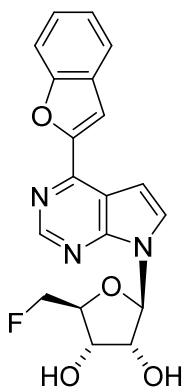
¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.84 (s, 1H, H-2), 8.55 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H, H-2-thienyl), 7.96 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H, H-4-thienyl), 7.81 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H, H-6), 7.75 (dd, *J* = 4.9, 2.9 Hz, 1H, H-5-thienyl), 7.17 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H, H-5), 6.32 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H, H-1'), 5.52 (s, 2H, 2'-OH, 3'-OH), 4.66 (d, *J* = 47.5 Hz, 2H, H-5'), 4.45 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H, H-2'), 4.22 (t, *J* = 4.7 Hz, 1H, H-3'), 4.13 (d, *J* = 25.8 Hz, 1H, H-4').

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 152.09 (C-7a), 151.51 (C-4), 151.10 (CH-2), 139.81 (C-3-thienyl), 128.58 (CH-2-thienyl), 127.40 (CH-4-thienyl), 127.35 (CH-6), 127.14 (CH-5-thienyl), 114.40 (C-4a), 101.37 (CH-5), 86.95 (CH-1'), 83.06 (d, *J* = 168.5 Hz, CH₂-5'), 82.15 (d, *J* = 18.2 Hz, CH-4'), 73.66 (CH-2'), 69.63 (d, *J* = 5.3 Hz, CH-3').

¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -223.10 (dt, *J* = 47.6, 25.7 Hz).

HRMS (ESI) vypočteno pro C₁₅H₁₅O₃N₃FS = 336.08127, nalezeno 336.08129 (0.06856 ppm)

4-(Benzofuran-2-yl)-7-(5-deoxy-5-fluor- β -D-ribofuranosyl)-7H-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin (13f)



Bylo použito 86 mg (0,3 mmol) látky **7**, (3,4 mg) Pd(OAc)₂, (25,6 mg) TPPTS, (95,4 mg) Na₂CO₃ a (61 mg) benzofuran-2-ylboronové kyseliny a 2 mL směsi MeCN:H₂O. Výtěžek činil 87 mg (78 %) žluté práškovité látky.

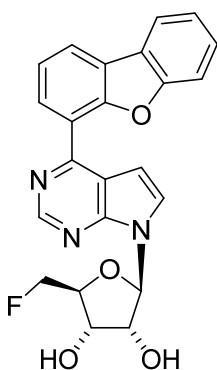
¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.90 (s, 1H, H-2), 7.93 (s, 1H, H-3-benzofuryl), 7.89 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, H-6), 7.81 (m, 2H, H-7,4-benzofuryl), 7.47 (dd, *J* = 14.7, 6.6 Hz, 1H, H-6-benzofuryl), 7.36 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H-5-benzofuryl), 7.30 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, H-5), 6.34 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H, H-1'), 5.55 (s, 2H, 2'-OH, 3'-OH), 4.67 (d, *J* = 47.7 Hz, 2H, H-5'), 4.47 (m, 1H, H-2'), 4.24 (t, *J* = 4.5 Hz, 1H, H-3'), 4.16 (d, *J* = 26.0 Hz, 1H, H-4').

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 155.30 (C-7a-benzofuryl), 153.99 (C-2-benzofuryl), 152.42 (C-7a), 151.21 (CH-2), 146.34 (C-4), 128.22 (CH-6), 127.74 (C-3a-benzofuryl), 126.50 (CH-6-benzofuryl), 123.78 (CH-5-benzofuryl), 122.42 (CH-4-benzofuryl), 113.87 (C-4a), 111.89 (CH-7-benzofuryl), 109.00 (CH-3-benzofuryl), 101.88 (CH-5), 86.99 (CH-1'), 83.06 (d, *J* = 168.4 Hz, CH₂-5'), 82.26 (d, *J* = 18.1 Hz, CH-4'), 73.69 (CH-2'), 69.63 (d, *J* = 5.3 Hz, CH-3').

¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -227.85 (dt, *J* = 47.7, 25.9 Hz).

HRMS (ESI) vypočteno pro C₁₉H₁₇O₄N₃F = 370.11976, nalezeno 370.11981 (0.14294 ppm)

4-(Dibenzofuran-4-yl)-7-(5-deoxy-5-fluor- β -D-ribofuranosyl)-7H-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin (13g)



Bylo použito 86 mg (0,3 mmol) látky **7**, (3,4 mg) Pd(OAc)₂, (25,6 mg) TPPTS, (95,4 mg) Na₂CO₃ a (92 mg) dibenzofuran-4-ylboronové kyseliny a 2 mL směsi MeCN:H₂O. Výtěžek činil 110 mg (87 %) žluté práškovité látky.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.03 (s, 1H, H-2), 8.36 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, H-1-C₁₂H₇O), 8.25 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, H-9-C₁₂H₇O), 7.98 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, H-3-C₁₂H₇O), 7.83 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H, H-6), 7.71 (m, *J* = 8.1 Hz, 1H, H-6-C₁₂H₇O), 7.61 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, H-2-C₁₂H₇O), 7.55 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, H-7-C₁₂H₇O), 7.46 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, H-8-C₁₂H₇O), 6.77 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H, H-5), 6.40 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H, H-1'), 5.58 (s, 2H, 2'-OH, 3'-OH), 4.68 (d, *J* = 47.2 Hz, 2H, H-5'), 4.51 (s, 1H, H-2'), 4.25 (s, 1H, H-3'), 4.18 (d, *J* = 26.2 Hz, 1H, H-4').

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-*d*6) δ 155.52 (C-5a-C₁₂H₇O), 153.69 (C-4), 152.75 (C-4a-C₁₂H₇O), 151.73 (C-7a), 151.46 (CH-2), 128.50 (CH-3-C₁₂H₇O), 127.99 (CH-7-C₁₂H₇O), 127.28 (CH-6), 124.77 (C-9b-C₁₂H₇O), 123.44 (CH-2,8-C₁₂H₇O), 123.25 (C-9a-C₁₂H₇O), 122.82 (CH-1-C₁₂H₇O), 122.37 (C-4-C₁₂H₇O), 121.34 (CH-9-C₁₂H₇O), 117.28 (C-4a), 111.83 (CH-6-C₁₂H₇O), 101.99 (CH-5), 86.97 (CH-1'), 83.13 (d, J = 168.4 Hz, CH₂-5'), 82.30 (d, J = 18.1 Hz, CH-4'), 73.69 (CH-2'), 69.72 (d, J = 5.3 Hz, CH-4').

^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-*d*6) δ -223.03 (dt, J = 47.7, 25.8 Hz).

HRMS (ESI) vypočteno pro C₂₃H₁₉O₄N₃F = 420.13541, nalezeno 420.13545 (0.09150 ppm)

6. Literatura

- (1) Levene, P. A.; Jacobs, W. A. Über Die Hefe-Nucleinsäure. *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft* **1909**, 42 (2), 2474–2478.
- (2) Wyatt, G. R. The Purine and Pyrimidine Composition of Deoxypentose Nucleic Acids. *Biochem. J.* **1951**, 48 (5), 584–590.
- (3) Watson, J. D.; Crick, F. H. C. Molecular Structure of Nucleic Acids: A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid. *Nature* **1953**, 171 (4356), 737–738.
- (4) Legraverend, M.; Grierson, D. S. The Purines: Potent and Versatile Small Molecule Inhibitors and Modulators of Key Biological Targets. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14 (12), 3987–4006.
- (5) Ralevic, V.; Burnstock, G. Receptors for Purines and Pyrimidines. *Pharmacol. Rev.* **1998**, 50 (3), 413–492.
- (6) Robak, T.; Lech-Maranda, E.; Korycka, A.; Robak, E. Purine Nucleoside Analogs as Immunosuppressive and Antineoplastic Agents: Mechanism of Action and Clinical Activity. *Curr. Med. Chem.* **2006**, 13 (26), 3165–3189.
- (7) Seeman, N. C. Nanomaterials Based on DNA. *Annu. Rev. Biochem.* **2010**, 79, 65–87.
- (8) Ertl, P.; Jelfs, S.; Mühlbacher, J.; Schuffenhauer, A.; Selzer, P. Quest for the Rings. In Silico Exploration of Ring Universe to Identify Novel Bioactive Heteroaromatic Scaffolds. *J. Med. Chem.* **2006**, 49 (15), 4568–4573.
- (9) Rosemeyer, H. The Chemodiversity of Purine as a Constituent of Natural Products. *Chem. Biodivers.* **2004**, 1 (3), 361–401.
- (10) Löfgren, N.; Lünig, B.; Hedström, H.; Burris, R. H. The Isolation of Nebularine and the Determination of Its Structure. *Acta Chem. Scand.* **1954**, 8 (4), 670–680.
- (11) Gordon, M. P.; Brown, G. B. A Study of the Metabolism of Purine Riboside. *J. Biol. Chem.* **1956**, 220 (2), 927–937.

- (12) Evans, B.; Wolfenden, R. Potential Transition State Analog for Adenosine Deaminase. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92* (15), 4751–4752.
- (13) Yarmolinsky, M. B.; Delahaba, G. L. Inhibition by Puromycin of Amino Acid Incorporation into Protein. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1959**, *45* (12), 1721–1729.
- (14) Barciszewski, J.; Siboska, G.; Rattan, S. I. S.; Clark, B. F. C. Occurrence, Biosynthesis and Properties of Kinetin (N⁶-Furfuryladenine). *Plant Growth Regul.* **2000**, *32* (2-3), 257–265.
- (15) Ge, L.; Yong, J. W. H.; Goh, N. K.; Chia, L. S.; Tan, S. N.; Ong, E. S. Identification of Kinetin and Kinetin Riboside in Coconut (*Cocos Nucifera* L.) Water Using a Combined Approach of Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry, High Performance Liquid Chromatography and Capillary Electrophoresis. *J. Chromatogr. B. Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* **2005**, *829* (1-2), 26–34.
- (16) McDermott, S. P.; Eppert, K.; Notta, F.; Isaac, M.; Datti, A.; Al-Awar, R.; Wrana, J.; Minden, M. D.; Dick, J. E. A Small Molecule Screening Strategy with Validation on Human Leukemia Stem Cells Uncovers the Therapeutic Efficacy of Kinetin Riboside. *Blood* **2012**, *119* (5), 1200–1207.
- (17) Dudzik, P.; Dulińska-Litewka, J.; Wyszko, E.; Jędrychowska, P.; Opałka, M.; Barciszewski, J.; Laidler, P. Effects of Kinetin Riboside on Proliferation and Proapoptotic Activities in Human Normal and Cancer Cell Lines. *J. Cell. Biochem.* **2011**, *112* (8), 2115–2124.
- (18) Voller, J.; Zatloukal, M.; Lenobel, R.; Dolezal, K.; Béres, T.; Krystof, V.; Spíchal, L.; Niemann, P.; Dzubák, P.; Hajdúch, M.; Strnad, M. Anticancer Activity of Natural Cytokinin: A Structure-Activity Relationship Study. *Phytochemistry* **2010**, *71* (11-12), 1350–1359.
- (19) Lee, W. W.; Benitez, A.; Goodman, L.; Baker, B. R. Potential Anticancer Agents. 1 XL. Synthesis of the Beta-Anomer of 9-(D-Arabinofuranosyl)-Adenine. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82* (10), 2648–2649.

- (20) Farmer, P. B.; Suhadolnik, R. J. Nucleoside Antibiotics. Biosynthesis of Arabonofuranosyladenine by *Streptomyces Antibioticus*. 10. *Biochemistry* **1972**, *11* (5), 911–916.
- (21) Isono, K. Nucleoside Antibiotics: Structure, Biological Activity, and Biosynthesis. *J. Antibiot. (Tokyo)*. **1988**, *41* (12), 1711–1739.
- (22) Anzai, K.; Nakamura, G.; Suzuki, S. A New Antibiotics, Tubercidin. *J. Antibiot. (Tokyo)*. **1957**, *10* (5), 201–204.
- (23) Bloch, A.; Leonard, R. J.; Nichol, C. A. On the Mode of Action of 7-Deaza-Adenosine (tubercidin). *Biochim. Biophys. Acta - Nucleic Acids Protein Synth.* **1967**, *138* (1), 10–25.
- (24) Acs, G.; Rerich, E.; Mori, M. Biological and Biochemical Properties of the Analogue Antibiotic Tubercidin. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1964**, *52*, 493–501.
- (25) Drew, M. E.; Morris, J. C.; Wang, Z.; Wells, L.; Sanchez, M.; Landfear, S. M.; Englund, P. T. The Adenosine Analog Tubercidin Inhibits Glycolysis in *Trypanosoma Brucei* as Revealed by an RNA Interference Library. *J. Biol. Chem.* **2003**, *278* (47), 46596–46600.
- (26) Nishimura, H.; Katagiri, K.; Sato, K.; Mayama, M.; Shimaoka, N. Toyocamycin, a New Anti-Candida Antibiotics. *J. Antibiot. (Tokyo)*. **1956**, *9* (2), 60–62.
- (27) Loomis, C. R.; Bell, R. M. Sangivamycin, a Nucleoside Analogue, Is a Potent Inhibitor of Protein Kinase C. *J. Biol. Chem.* **1988**, *263* (4), 1682–1692.
- (28) Huang, R.-M.; Chen, Y.-N.; Zeng, Z.; Gao, C.-H.; Su, X.; Peng, Y. Marine Nucleosides: Structure, Bioactivity, Synthesis and Biosynthesis. *Mar. Drugs* **2014**, *12* (12), 5817–5838.
- (29) Bhadury, P. S.; Pang, J. Anti-Cancer Drug Design Using Natural and Synthetic Pharmacophores. *Curr. Org. Chem.* **19** (15), 1460–1490.
- (30) Cragg, G. M.; Grothaus, P. G.; Newman, D. J. Impact of Natural Products on Developing New Anti-Cancer Agents. *Chem. Rev.* **2009**, *109* (7), 3012–3043.

- (31) Lachance, H.; Wetzel, S.; Kumar, K.; Waldmann, H. Charting, Navigating, and Populating Natural Product Chemical Space for Drug Discovery. *J. Med. Chem.* **2012**, 55 (13), 5989–6001.
- (32) Basso, L. A.; Silva, L. H. P. da; Fett-Neto, A. G.; Junior, W. F. de A.; Moreira, Í. de S.; Palma, M. S.; Calixto, J. B.; Filho, S. A.; Santos, R. R. dos; Santos, M. B. P. S. & D. S. The Use of Biodiversity as Source of New Chemical Entities against Defined Molecular Targets for Treatment of Malaria, Tuberculosis, and T-Cell Mediated Diseases - A Review. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* **100** (6), 575–606.
- (33) Galmarini, C. M.; Mackey, J. R.; Dumontet, C. Nucleoside Analogues and Nucleobases in Cancer Treatment. *Lancet Oncol.* **2002**, 3 (7), 415–424.
- (34) Wong, A.; Soo, R. A.; Yong, W.-P.; Innocenti, F. Clinical Pharmacology and Pharmacogenetics of Gemcitabine. *Drug Metab. Rev.* **2009**, 41 (2), 77–88.
- (35) Montgomery, J. A.; Hewson, K. Synthesis of Potential Anticancer Agents. X. 2-Fluoroadenosine. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79 (16), 4559–4559.
- (36) Avramis, V. I.; Plunkett, W. 2-Fluoro-ATP: A Toxic Metabolite of 9-Beta-Arabinosyl-2-Fluoroadenine. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1983**, 113 (1), 35–43.
- (37) Gandhi, V.; Plunkett, W. Cellular and Clinical Pharmacology of Fludarabine. *Clin. Pharmacokinet.* **2002**, 41 (2), 93–103.
- (38) Bonate, P. L.; Arthaud, L.; Cantrell, W. R.; Stephenson, K.; Secrist, J. A.; Weitman, S. Discovery and Development of Clofarabine: A Nucleoside Analogue for Treating Cancer. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2006**, 5 (10), 855–863.
- (39) Siegel, R.; DeSantis, C.; Virgo, K.; Stein, K.; Mariotto, A.; Smith, T.; Cooper, D.; Gansler, T.; Lerro, C.; Fedewa, S.; Lin, C.; Leach, C.; Cannady, R. S.; Cho, H.; Scoppa, S.; Hachey, M.; Kirch, R.; Jemal, A.; Ward, E. Cancer Treatment and Survivorship Statistics, 2012. *CA. Cancer J. Clin.* **2012**, 62 (4), 220–241.
- (40) Zhenchuk, A.; Lotfi, K.; Juliusson, G.; Albertioni, F. Mechanisms of Anti-Cancer Action and Pharmacology of Clofarabine. *Biochem. Pharmacol.* **2009**, 78 (11), 1351–1359.

- (41) Buie, L. W.; Epstein, S. S.; Lindley, C. M. Nelarabine: A Novel Purine Antimetabolite Antineoplastic Agent. *Clin. Ther.* **2007**, 29 (9), 1887–1899.
- (42) Siegel, R.; Naishadham, D.; Jemal, A. Cancer Statistics, 2013. *CA. Cancer J. Clin.* **2013**, 63 (1), 11–30.
- (43) Bergstrom, D. E.; Brattesani, A. J.; Ogawa, M. K.; Reddy, P. A.; Schweickert, M. J.; Balzarini, J.; De Clercq, E. Antiviral Activity of C-5 Substituted Tubercidin Analogs. *J. Med. Chem.* **1984**, 27 (3), 285–292.
- (44) Olsen, D. B.; Eldrup, A. B.; Bartholomew, L.; Bhat, B.; Bosserman, M. R.; Ceccacci, A.; Colwell, L. F.; Fay, J. F.; Flores, O. A.; Getty, K. L.; Grobler, J. A.; LaFemina, R. L.; Markel, E. J.; Migliaccio, G.; Prhavc, M.; Stahlhut, M. W.; Tomassini, J. E.; MacCoss, M.; Hazuda, D. J.; Carroll, S. S. A 7-Deaza-Adenosine Analog Is a Potent and Selective Inhibitor of Hepatitis C Virus Replication with Excellent Pharmacokinetic Properties. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2004**, 48 (10), 3944–3953.
- (45) Yin, Z.; Chen, Y.-L.; Schul, W.; Wang, Q.-Y.; Gu, F.; Duraiswamy, J.; Kondreddi, R. R.; Niyomrattanakit, P.; Lakshminarayana, S. B.; Goh, A.; Xu, H. Y.; Liu, W.; Liu, B.; Lim, J. Y. H.; Ng, C. Y.; Qing, M.; Lim, C. C.; Yip, A.; Wang, G.; Chan, W. L.; Tan, H. P.; Lin, K.; Zhang, B.; Zou, G.; Bernard, K. A.; Garrett, C.; Beltz, K.; Dong, M.; Weaver, M.; He, H.; Pichota, A.; Dartois, V.; Keller, T. H.; Shi, P.-Y. An Adenosine Nucleoside Inhibitor of Dengue Virus. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2009**, 106 (48), 20435–20439.
- (46) Boison, D. Adenosine Kinase: Exploitation for Therapeutic Gain. *Pharmacol. Rev.* **2013**, 65 (3), 906–943.
- (47) Boison, D. Adenosine Kinase, Epilepsy and Stroke: Mechanisms and Therapies. *Trends Pharmacol. Sci.* **2006**, 27 (12), 652–658.
- (48) Boison, D. Adenosine as a Neuromodulator in Neurological Diseases. *Curr. Opin. Pharmacol.* **2008**, 8 (1), 2–7.
- (49) El Kouni, M. H. Potential Chemotherapeutic Targets in the Purine Metabolism of Parasites. *Pharmacol. Ther.* **2003**, 99 (3), 283–309.

- (50) Ugarkar, B. G.; DaRe, J. M.; Kopcho, J. J.; Browne, C. E.; Schanzer, J. M.; Wiesner, J. B.; Erion, M. D. Adenosine Kinase Inhibitors. 1. Synthesis, Enzyme Inhibition, and Antiseizure Activity of 5-Iodotubercidin Analogues. *J. Med. Chem.* **2000**, *43* (15), 2883–2893.
- (51) Boyer, S. H.; Ugarkar, B. G.; Solbach, J.; Kopcho, J.; Matelich, M. C.; Ollis, K.; Gomez-Galeno, J. E.; Mendonca, R.; Tsuchiya, M.; Nagahisa, A.; Nakane, M.; Wiesner, J. B.; Erion, M. D. Adenosine Kinase Inhibitors. 5. Synthesis, Enzyme Inhibition, and Analgesic Activity of Diaryl-Erythro-Furanosyltubercidin Analogues. *J. Med. Chem.* **2005**, *48* (20), 6430–6441.
- (52) Da Cunha, E. F. F.; Mancini, D. T.; Ramalho, T. C. Molecular Modeling of the Toxoplasma Gondii Adenosine Kinase Inhibitors. *Med. Chem. Res.* **2012**, *21* (5), 590–600.
- (53) Gray, N. S.; Wodicka, L.; Thunnissen, A.; Norman, T. C.; Kwon, S. J.; Espinoza, F. H.; Morgan, D. O.; Barnes, G.; LeClerc, S.; Meijer, L.; Kim, S. H.; Lockhart, D. J.; Schultz, P. G. Exploiting Chemical Libraries, Structure, and Genomics in the Search for Kinase Inhibitors. *Science* **1998**, *281* (5376), 533–538.
- (54) Bheemarao G. Ugarkar, *; Angelo J. Castellino; Jay M. DaRe; Joseph J. Kopcho; James B. Wiesner; Juergen M. Schanzer; and Mark D. Erion. Adenosine Kinase Inhibitors. 2. Synthesis, Enzyme Inhibition, and Antiseizure Activity of Diaryltubercidin Analogues. *J. Med. Chem.* **2000**, *43* (15), 2894–2905.
- (55) Kim, Y. A.; Sharon, A.; Chu, C. K.; Rais, R. H.; Al Safarjalani, O. N.; Naguib, F. N. M.; el Kouni, M. H. Structure-Activity Relationships of 7-Deaza-6-Benzylthioinosine Analogues as Ligands of Toxoplasma Gondii Adenosine Kinase. *J. Med. Chem.* **2008**, *51* (13), 3934–3945.
- (56) Hocek, M.; Naus, P.; Pohl, R.; Votruba, I.; Furman, P. A.; Tharnish, P. M.; Otto, M. J. Cytostatic 6-Arylpurine Nucleosides. 6. SAR in Anti-HCV and Cytostatic Activity of Extended Series of 6-Hetarylpurine Ribonucleosides. *J. Med. Chem.* **2005**, *48* (18), 5869–5873.

- (57) Hocek, M.; Holý, a; Votruba, I.; Dvořáková, H. Synthesis and Cytostatic Activity of Substituted 6-Phenylpurine Bases and Nucleosides: Application of the Suzuki-Miyaura Cross-Coupling Reactions of 6-Chloropurine Derivatives with Phenylboronic Acids. *J. Med. Chem.* **2000**, 43 (9), 1817–1825.
- (58) Hocek, M.; Holý, A.; Votruba, I.; Dvořáková, H. Cytostatic 6-Arylpurine Nucleosides II. Synthesis of Sugar-Modified Derivatives: 9-(2-Deoxy-Beta-D-Erythro-Pentofuranosyl)-, 9-(5-Deoxy-Beta-D-Ribofuranosyl)- and 9-(2,3-Dihydroxypropyl)-6-Phenylpurines. *Collect. Czechoslov. Chem. Commun.* **2000**, 65 (11), 1683–1697.
- (59) Hocek, M.; Holý, A.; Dvořáková, H. Cytostatic 6-Arylpurine Nucleosides IV. Synthesis of 2-Substituted 6-Phenylpurine Ribonucleosides. *Collect. Czechoslov. Chem. Commun.* **2002**, 67 (3), 325–335.
- (60) Hocek, M.; Hocková, D.; Štambaský, J. Cytostatic 6-Arylpurine Nucleosides V. Synthesis of 8-Substituted 6-Phenylpurine Ribonucleosides. *Collect. Czechoslov. Chem. Commun.* **2003**, 68 (5), 837–848.
- (61) Nauš, P.; Pohl, R.; Votruba, I.; Džubák, P.; Hajdúch, M.; Ameral, R.; Birkus, G.; Wang, T.; Ray, A. S.; Mackman, R.; Cihlar, T.; Hocek, M. 6-(Het)aryl-7-Deazapurine Ribonucleosides as Novel Potent Cytostatic Agents. *J. Med. Chem.* **2010**, 53 (1), 460–470.
- (62) Bourderioux, A.; Nauš, P.; Perlíková, P.; Pohl, R.; Pichová, I.; Votruba, I.; Džubák, P.; Konečný, P.; Hajdúch, M.; Stray, K. M.; Wang, T.; Ray, A. S.; Feng, J. Y.; Birkus, G.; Cihlar, T.; Hocek, M. Synthesis and Significant Cytostatic Activity of 7-Hetaryl-7-Deazaadenosines. *J. Med. Chem.* **2011**, 54 (15), 5498–5507.
- (63) Perlíková, P. Synthesis of Novel Cytostatic Deazapurine Nucleosides and Pronucleotides, 208 p. Charles University in Prague. Supervisor Michal Hocek, 2012.
- (64) Nauš, P.; Perlíková, P.; Pohl, R.; Hocek, M. Sugar-Modified Derivatives of Cytostatic 6-(het)aryl-7-Deazapurine Nucleosides: 2'-C-Methylribonucleosides, Arabinonucleosides and 2'-Deoxy-2'-Fluoroarabinonucleosides. *Collect. Czechoslov. Chem. Commun.* **2011**, 76 (8), 957–988.

- (65) Perlíková, P.; Jornet Martínez, N.; Slavětínská, L.; Hocek, M. Synthesis of 2'-Deoxy-2'-Fluororibo- and 2'-Deoxy-2',2'-Difluororibonucleosides Derived from 6-(het)aryl-7-Deazapurines. *Tetrahedron* **2012**, 68 (39), 8300–8310.
- (66) Nauš, P.; Perlíková, P.; Bourderieux, A.; Pohl, R.; Slavětínská, L.; Votruba, I.; Bahador, G.; Birkuš, G.; Cihlář, T.; Hocek, M. Sugar-Modified Derivatives of Cytostatic 7-(het)aryl-7-Deazaadenosines: 2'-C-Methylribonucleosides, 2'-Deoxy-2'-Fluoroarabinonucleosides, Arabinonucleosides and 2'-Deoxyribonucleosides. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, 20 (17), 5202–5214.
- (67) Perlíková, P.; Eberlin, L.; Ménová, P.; Raindlová, V.; Slavětínská, L.; Tloušťová, E.; Bahador, G.; Lee, Y.-J.; Hocek, M. Synthesis and Cytostatic and Antiviral Activities of 2'-Deoxy-2',2'-Difluororibo- and 2'-Deoxy-2'-Fluororibonucleosides Derived from 7-(Het)aryl-7-Deazaadenines. *ChemMedChem* **2013**, 8 (5), 832–846.
- (68) Perlíková, P.; Pohl, R.; Votruba, I.; Shih, R.; Birkuš, G.; Cihlář, T.; Hocek, M. Phosphoramidate Pronucleotides of Cytostatic 6-Aryl-7-Deazapurine Ribonucleosides. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, 19 (1), 229–242.
- (69) Spácilová, P.; Naus, P.; Pohl, R.; Votruba, I.; Snášel, J.; Zábranská, H.; Pichová, I.; Ameral, R.; Birkus, G.; Cihlár, T.; Hocek, M. CycloSal-Phosphate Pronucleotides of Cytostatic 6-(Het)aryl-7-Deazapurine Ribonucleosides: Synthesis, Cytostatic Activity, and Inhibition of Adenosine Kinases. *ChemMedChem* **2010**, 5 (8), 1386–1396.
- (70) Perlíková, P.; Konečný, P.; Nauš, P.; Snášel, J.; Votruba, I.; Džubák, P.; Pichová, I.; Hajdúch, M.; Hocek, M. 6-Alkyl-, 6-Aryl- or 6-Hetaryl-7-Deazapurine Ribonucleosides as Inhibitors of Human or MTB Adenosine Kinase and Potential Antimycobacterial Agents. *Medchemcomm* **2013**, 4 (11), 1497.
- (71) Snášel, J.; Nauš, P.; Dostál, J.; Hnízda, A.; Fanfrlík, J.; Brynda, J.; Bourderieux, A.; Dušek, M.; Dvořáková, H.; Stolaříková, J.; Zábranská, H.; Pohl, R.; Konečný, P.; Džubák, P.; Votruba, I.; Hajdúch, M.; Rezáčová, P.; Veverka, V.; Hocek, M.; Pichová, I. Structural Basis for Inhibition of Mycobacterial and Human Adenosine Kinase by 7-Substituted 7-(Het)aryl-7-Deazaadenine Ribonucleosides. *J. Med. Chem.* **2014**, 57 (20), 8268–8279.

- (72) Townsend, L. B. Imidazole Nucleosides and Nucleotides. *Chem. Rev.* **1967**, 67 (5), 533–563.
- (73) Stambaský, J.; Hocek, M.; Kocovsky, P. C-Nucleosides: Synthetic Strategies and Biological Applications. *Chem. Rev.* **2009**, 109 (12), 6729–6764.
- (74) Jung, M. E.; Trifunovich, I. D. Efficient Synthesis of 2',3'-Dideoxynucleosides and 2',3'-Dideoxy C-Nucleosides from D-Glucosamine. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33 (21), 2921–2924.
- (75) Davoll, J.; Lowy, B. A. A New Synthesis of Purine Nucleosides. The Synthesis of Adenosine, Guanosine and 2,6-Diamino-9-B-D-Ribofuranosylpurine 1. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73 (4), 1650–1655.
- (76) Hilbert, G. E.; Johnson, T. B. Research on Pyrimidines. CXVII. A Method for the Synthesis of Nucleosides. *J. Am. Chem. Soc.* **1930**, 52 (11), 4489–4494.
- (77) Nishimura, T.; Shimizu, B.; Iwai, I. Studies on Synthetic Nucleosides .5. A New Synthetic Method of Pyrimidine and Purine Ribosides. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*. **1964**, 12 (12), 1471.
- (78) Vorbruggen, H. Some Recent Trends and Progress in Nucleoside Synthesis. *Acta Biochim. Pol.* **1996**, 43 (1), 25–36.
- (79) Seela, F. Base-Modified Nucleosides and Oligonucleotides: Synthesis and Application. In *Chemistry of nucleic acid components*; Tocik, Z and Hocek, M., Ed.; Collection symposium series; Acad Sci Czech Republic, Inst Organic Chem & Biochemistry, 2002; Vol. 5, pp 1–15.
- (80) Kazimierczuk, Z.; Cottam, H. B.; Revankar, G. R.; Robins, R. K. Synthesis of 2'-Deoxytubercidin, 2'-Deoxyadenosine, and Related 2'-Deoxynucleosides via a Novel Direct Stereospecific Sodium Salt Glycosylation Procedure. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106 (21), 6379–6382.
- (81) Boryski, J. Transglycosylation Reactions of Purine Nucleosides. A Review +. *Nucleosides. Nucleotides Nucleic Acids* **2006**.

- (82) Imazawa, M.; Eckstein, F. Synthesis of 3'-Azido-2',3'-Dideoxyribofuranosylpurines. *J. Org. Chem.* **1978**, *43* (15), 3044–3048.
- (83) Agrofoglio, L. A.; Gillaizeau, I.; Saito, Y. Palladium-Assisted Routes to Nucleosides. *Chem. Rev.* **2003**, *103* (5), 1875–1916.
- (84) Havelkova, M.; Hocek, M.; Cesnek, M.; Dvorak, D. The Suzuki-Miyaura Cross-Coupling Reactions of 6-Halopurines with Boronic Acids Leading to 6-Aryl- and 6-Alkenylpurines. *Synlett* **1999**, No. 7, 1145–1147.
- (85) Hervé, G.; Sartori, G.; Enderlin, G.; Mackenzie, G.; Len, C. Palladium-Catalyzed Suzuki Reaction in Aqueous Solvents Applied to Unprotected Nucleosides and Nucleotides. *RSC Adv.* **2014**, *4* (36), 18558.
- (86) Amann, N.; Wagenknecht, H.-A. Preparation of Pyrenyl-Modified Nucleosides via Suzuki-Miyaura Cross-Coupling Reactions. *Synlett* **2002**, *2002* (05), 0687–0691.
- (87) Western, E. C.; Daft, J. R.; Johnson, E. M.; Gannett, P. M.; Shaughnessy, K. H. Efficient One-Step Suzuki Arylation of Unprotected Halonucleosides, Using Water-Soluble Palladium Catalysts. *J. Org. Chem.* **2003**, *68* (17), 6767–6774.
- (88) Shaughnessy, K. H. Palladium-Catalyzed Modification of Unprotected Nucleosides, Nucleotides, and Oligonucleotides. *Molecules* **2015**, *20* (5), 9419–9454.
- (89) Pudlo, J. S.; Nassiri, M. R.; Kern, E. R.; Wotring, L. L.; Drach, J. C.; Townsend, L. B. Synthesis, Antiproliferative, and Antiviral Activity of Certain 4-Substituted and 4,5-Disubstituted 7-[(1,3-Dihydroxy-2-propoxy)methyl]pyrrolo[2,3-D]pyrimidines. *J. Med. Chem.* **1990**, *33* (7), 1984–1992.
- (90) Seela, F.; Ming, X. 7-Functionalized 7-Deazapurine B-D and B-L-Ribonucleosides Related to Tubercidin and 7-Deazainosine: Glycosylation of pyrrolo[2,3-D]pyrimidines with 1-O-Acetyl-2,3,5-Tri-O-Benzoyl-B-D or B-L-Ribofuranose. *Tetrahedron* **2007**, *63* (39), 9850–9861.
- (91) Seela, F.; Debelak, H. The C 8 -(2'-Deoxy-B- D -Ribofuranoside) of 7-Deazaguanine: Synthesis and Base Pairing of Oligonucleotides with Unusually Linked Nucleobases. *J. Org. Chem.* **2001**, *66* (10), 3303–3312.

- (92) Girgis, N. S.; Michael, M. A.; Smee, D. F.; Alaghamandan, H. A.; Robins, R. K.; Cottam, H. B. Direct C-Glycosylation of Guanine Analogs: The Synthesis and Antiviral Activity of Certain 7- and 9-Deazaguanine C-Nucleosides. *J. Med. Chem.* **1990**, 33 (10), 2750–2755.
- (93) Nauš, P.; Caletková, O.; Konečný, P.; Džubák, P.; Bogdanová, K.; Kolář, M.; Vrbková, J.; Slavětínská, L.; Tloušťová, E.; Perlíková, P.; Hajdúch, M.; Hocek, M. Synthesis, Cytostatic, Antimicrobial, and Anti-HCV Activity of 6-Substituted 7-(het)aryl-7-Deazapurine Ribonucleosides. *J. Med. Chem.* **2014**, 57 (3), 1097–1110.
- (94) Lehel, S.; Horváth, G.; Boros, I.; Mikecz, P.; Márián, T.; Trón, L. Synthesis of 5'-Deoxy-5'-[18F]fluoro-Adenosine by Radiofluorination of 5'-Deoxy-5'-Haloadenosine Derivatives. *J. Radioanal. Nucl. Chem.* **245** (2), 399–401.
- (95) Clark, V. M.; Todd, A. R.; Zussman, J. 655. Nucleotides. Part VIII. cycloNucleoside Salts. A Novel Rearrangement of Some Toluene-P-Sulphonylnucleosides. *J. Chem. Soc.* **1951**, 2952.
- (96) Jahn, W. Synthese 5'-Substituierter Adenosinderivate. *Chem. Ber.* **1965**, 98 (6), 1705–1708.
- (97) Ashton, T. D.; Scammells, P. J. An Improved Synthesis of 5'-Fluoro-5'-Deoxyadenosines. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15 (14), 3361–3363.
- (98) Perrone, P.; Daverio, F.; Valente, R.; Rajyaguru, S.; Martin, J. a.; Lévêque, V.; Le Pogam, S.; Najera, I.; Klumpp, K.; Smith, D. B.; McGuigan, C. First Example of Phosphoramidate Approach Applied to a 4'-Substituted Purine Nucleoside (4'-Azidoadenosine): Conversion of an Inactive Nucleoside to a Submicromolar Compound versus Hepatitis C Virus. *J. Med. Chem.* **2007**, 50 (22), 5463–5470.
- (99) Seela, F.; Muth, H. P.; Bindig, U. Synthesis of 6-Substituted 7-Carbapurine 2',3'-Dideoxynucleosides- Solid-Liquid Phase-Transfer Glycosylation of 4-chloropyrrolo[2,3-D]pyrimidine and Deoxygenation of Its 2'-Deoxyribofuranoside. *Synthesis (Stuttg.)* **1988**, No. 9, 670–674.

- (100) Postigo, A.; Kopsov, S.; Ferreri, C.; Chatgililoglu, C. Radical Reactions in Aqueous Medium Using (Me₃Si)₃SiH. *Org. Lett.* **2007**, 9 (25), 5159–5162.
- (101) Fleckenstein, C. A.; Plenio, H. Efficient Suzuki-Miyaura Coupling of (hetero)aryl Chlorides with Thiophene- and Furanboronic Acids in Aqueous N-Butanol. *J. Org. Chem.* **2008**, 73 (8), 3236–3244.
- (102) Song, Y.; Ding, H.; Dou, Y.; Yang, R.; Sun, Q.; Xiao, Q.; Ju, Y. Efficient and Practical Synthesis of 5'-Deoxytubercidin and Its Analogues via Vorbrüggen Glycosylation. *Synthesis (Stuttg.)*. **2011**, 2011 (09), 1442–1446.
- (103) Moss, G. P.; Smith, P. A. S.; Tavernier, D. Glossary of Class Names of Organic Compounds and Reactivity Intermediates Based on Structure (IUPAC Recommendations 1995). *Pure Appl. Chem.* **1995**, 67 (8-9), 1307–1375.